

1. IME ZDRAVILA

Rasoltan 12,5 mg filmsko obložene tablete
Rasoltan 25 mg filmsko obložene tablete
Rasoltan 50 mg filmsko obložene tablete
Rasoltan 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta Rasoltan 12,5 mg vsebuje 12,5 mg kalijevega losartanata.
Ena filmsko obložena tableta Rasoltan 25 mg vsebuje 25 mg kalijevega losartanata.
Ena filmsko obložena tableta Rasoltan 50 mg vsebuje 50 mg kalijevega losartanata.
Ena filmsko obložena tableta Rasoltan 100 mg vsebuje 100 mg kalijevega losartanata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Rasoltan 12,5 mg: bele, okrogle, bikonveksne obložene tablete brez zareze, z oznako 1L, velike 6 mm
Rasoltan 25 mg: bele, okrogle, bikonveksne obložene tablete brez zareze, z oznako 2L, velike 8 mm
Rasoltan 50 mg: bele, okrogle, bikonveksne obložene tablete z zarezo, z oznako 3L, velike 10 mm
Rasoltan 100 mg: bele, ovalne, bikonveksne obložene tablete z zarezo, z oznako 4L, velike 18,3 x 9,2 mm
50-mg in 100-mg tableto je mogoče razdeliti na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih in otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let.
- Zdravljenje ledvične bolezni pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo $\geq 0,5$ g/dan kot del antihipertenzivnega zdravljenja.
- Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja (pri bolnikih, starih ≥ 60 let), kadar zdravljenje z zaviralci ACE ni primerno zaradi inkompatibilnosti, *zlasti zaradi kašlja*, ali zaradi kontraindikacij. Bolniki s srčnim popuščanjem, ki so stabilizirani z zaviralcem ACE, ne smejo preiti na losartan. Bolniki morajo imeti iztisno frakcijo levega prekata ≤ 40 % in jih je treba stabilizirati med zdravljenjem kroničnega srčnega popuščanja.
- Zmanjšanje tveganja možganske kapi pri hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG (glejte poglavje 5.1, Študija LIFE, Rasa).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Običajen začetni in vzdrževalni odmerek za večino bolnikov je 50 mg enkrat na dan. Največji antihipertenzivni učinek je dosežen v 3 do 6 tednih po začetku zdravljenja. Nekaterim bolnikom lahko dodatno koristi povečanje odmerka na 100 mg enkrat na dan (zjutraj). Zdravilo Rasoltan se lahko

uporablja z drugimi antihipertenzivi (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1), zlasti z diuretiki (npr. s hidroklorotiazidom).

Pediatrična populacija

Podatkov o učinkovitosti in varnosti losartana za zdravljenje hipertenzije pri otrocih in mladostnikih v starosti od 6 do 18 let je malo (glejte poglavje 5.1). Maloštevilni farmakokinetični podatki so na voljo za hipertenzivne otroke, stare več kot en mesec (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike s telesno maso > 20 kg in < 50 kg, ki lahko zaužijejo tablete, je priporočeni odmerek 25 mg enkrat na dan. Izjemoma je mogoče odmerek povečati do največ 50 mg enkrat na dan. Odmerjanje je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka.

Za bolnike s telesno maso > 50 kg je običajen odmerek 50 mg enkrat na dan. Izjemoma je odmerek mogoče prilagoditi do največ 100 mg enkrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih niso raziskani odmerki, večji od 1,4 mg/kg (ali več kot 100 mg) na dan.

Losartana ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let, ker je število razpoložljivih podatkov za to skupino bolnikov omejeno.

Prav tako losartan ni priporočljiv za otroke s hitrostjo glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m², ker zanje ni na voljo nobenih podatkov (glejte tudi poglavje 4.4).

Losartan tudi ni priporočljiv za otroke z okvaro jeter (glejte tudi poglavje 4.4).

Bolniki s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo $\geq 0,5$ g/dan

Običajni začetni odmerek je 50 mg enkrat na dan. Odmerek je mogoče povečati do 100 mg enkrat na dan glede na odziv bolnikovega krvnega tlaka, od prvega meseca po začetku zdravljenja naprej. Zdravilo Rasoltan se lahko uporablja skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (npr. diuretiki, blokatorji kalcijevih kanalčkov, blokatorji alfa ali beta, ki delujejo na osrednje živčevje) in tudi z inzulinom in drugimi pogosto uporabljanimi hipoglikemičnimi zdravili (npr. sulfonilsečninami, glitazoni in zaviralci glukozidaze).

Srčno popuščanje

Običajni začetni odmerek zdravila Rasoltan pri bolnikih s srčnim popuščanjem je 12,5 mg enkrat na dan. Odmerek je praviloma treba prilagajati v tedenskih presledkih (npr. 12,5 mg na dan, 25 mg na dan, 50 mg na dan, 100 mg na dan do maksimalnega odmerka 150 mg na dan), kot bolnik to prenese.

Zmanjšanje tveganja možganske kapi pri hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG

Običajen začetni odmerek je 50 mg zdravila Rasoltan enkrat na dan. Dodati je treba majhen odmerek hidroklorotiazida in/ali odmerek zdravila Rasoltan povečati na 100 mg enkrat na dan na podlagi odziva krvnega tlaka.

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

Pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom (npr. tistih, ki se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov), je treba razmisliti o začetnem odmerku 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih na hemodializi

Bolnikom z okvaro ledvic in bolnikom na hemodializi začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter:

Pri bolnikih z jetrno okvaro v pretekli anamnezi je treba razmisliti o manjšem odmerku. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Zato je losartan pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Uporaba pri starejših

Pri bolnikih po 75. letu moramo razmisliti o uvedbi zdravila z začetnim odmerkom 25 mg, a po navadi starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Način uporabe

Tablete zdravila Rasoltan je treba zaužiti s kozarcem vode.

Zdravilo Rasoltan se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter.
- Sočasna uporaba zdravila Rasoltan in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Angioedem. Bolnike z anamnezo angioedema (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika) je treba natančno kontrolirati (glejte poglavje 4.8).

Hipotenzija in elektrolitsko/tekočinsko neravnovesje

Bolnikom, ki so zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, prehranskega omejevanja soli, driske ali bruhanja hipovolemični in/ali jim primanjkuje natrija, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, še zlasti po prvem odmerku ali povečanju odmerka. Ti motnji je treba pred uporabo zdravila Rasoltan odpraviti ali pa uporabiti manjši začetni odmerek (glejte poglavje 4.2). To velja tudi za otroke stare od 6 do 18 let.

Elektrolitsko neravnovesje

Pri bolnikih z okvaro ledvic (s sladkorno boleznijo ali brez nje) so neravnovesja elektrolitov pogosta in jih je treba zdraviti. V klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo je bila pojavnost hiperkaliemije večja v skupini, zdravljeni z losartanom, kot v skupini, ki je dobivala placebo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom natančno kontrolirati koncentracijo kalija in kreatinina v plazmi, še zlasti bolnikom s srčnim popuščanjem in očistkom kreatinina med 30 in 50 ml/minuto. Losartana ni priporočljivo uporabljati sočasno z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija in nadomestki soli, ki vsebujejo kalij (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Farmakokinetični podatki so pri bolnikih s cirozo pokazali bistveno večjo koncentracijo losartana v plazmi. Zato je potrebno pri bolnikih, ki so kdaj imeli okvaro jeter, predpisati manjši odmerek zdravila. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter terapevtskih izkušenj z losartanom ni, zato se losartana pri njih ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Losartan tudi ni priporočljiv za otroke z okvaro jeter (glejte tudi poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Zaradi zavore sistema renin-angiotenzin so se pojavile spremembe delovanja ledvic, vključno z ledvično odpovedjo (zlasti pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno od sistema renin-angiotenzin-aldosteron; takšni so npr. bolniki s hudo srčno insuficienco ali že obstoječimi motnjami delovanja ledvic). Tako kot med uporabo drugih zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-

aldosteron, je tudi med uporabo losartana opisano povišanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije pri solitarni ledvici; te spremembe delovanja ledvic so po prenehanju zdravljenja lahko reverzibilne. Losartan je treba previdno uporabljati pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije oz. stenozo arterije solitarne ledvice.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic

Losartan ni priporočljiv za otroke s hitrostjo glomerulne filtracije $< 30 \text{ ml/ ml/min/1,73 m}^2$, ker zanje ni na voljo nobenih podatkov (glejte tudi poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z losartanom je treba redno kontrolirati delovanje ledvic, ker se lahko poslabša. To še posebej velja, če je losartan uporabljen v primeru drugih motenj (zvišana telesna temperatura, dehidracija), ki lahko okvarijo delovanje ledvic.

Dokazano je, da sočasna uporaba losartana in zaviralcev ACE okvari delovanje ledvic. Zato njihova sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Presaditev ledvice

Izkušenj pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se praviloma ne odzovejo na antihipertenzivna zdravila, ki zavirajo delovanje zaviranja sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba tablet losartana pri njih ni priporočljiva.

Koronarna bolezen in cerebrovaskularna bolezen

Kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila, lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka bolnikom z ishemično kardiovaskularno ali cerebrovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Srčno popuščanje

Tako kot med uporabo drugih zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, obstaja pri bolnikih s srčnim popuščanjem (z okvaro ledvic ali brez nje) tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutne) ledvično okvaro.

Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sočasno hudo okvaro ledvic, pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred IV po NYHA) ter pri bolnikih s srčnim popuščanjem in simptomatskimi smrtno nevarnimi motnjami srčnega ritma ni dovolj. Zato je treba losartan v teh skupinah bolnikov uporabljati previdno. Kombinacijo losartana in blokatorja beta je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Nosečnost

Med nosečnostjo se ne sme uvesti zdravljenja z antagonisti angiotenzina II. Če nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila z uveljavljenim varnostnim profilom med nosečnostjo. Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II je treba prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti alternativno zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z

akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Podobno kot zaviralci angiotenzinske konvertaze tudi losartan in drugi antagonisti angiotenzina II manj učinkovito znižajo krvni tlak pri črnih kot pri osebah drugih ras. Vzrok je verjetno večja pojavnost nizko-reninskih stanj pri črni rasi hipertonicov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druga antihipertenzivna zdravila lahko povečajo hipotenzivno delovanje losartana. Sočasno jemanje drugih snovi, ki lahko povzročajo hipotenzijo kot neželeni učinek (npr. triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen, amifostin): poveča tveganje hipotenzije.

Losartan se presnavlja predvsem s citokromom P450 (CYP) 2C9 v aktivni karboksikislinski presnovki. Klinično preskušanje je pokazalo, da flukonazol (zaviralec CYP2C9) zmanjša izpostavljenost aktivnemu presnovku za približno 50 %. Sočasno zdravljenje z losartanom in rifampicinom (induktor presnovnih encimov) zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka v plazmi za 40 %. Klinični pomen tega učinka ni znan. Med sočasnim zdravljenjem s fluvastatinom (ki je šibek zaviralec CYP2C9) niso ugotovili razlik v izpostavljenosti.

Tako kot velja za druga zdravila, ki blokirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasna uporaba zdravil, ki zadržujejo kalij (npr. diuretikov, ki varčujejo s kalijem: amilorida, triamterena, spironolaktone) ali lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, poveča koncentracijo kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Med hkratno uporabo litija in zaviralcev ACE je opisano reverzibilno povečanje koncentracije litija v serumu in povečanje njegovih toksičnih učinkov. Zelo redki primeri so bili opisani tudi z antagonisti angiotenzina II. Sočasna uporaba litija in losartana zahteva previdnost. Če se kombinacija izkaže za nujno, je med sočasno uporabo priporočljivo spremljati koncentracijo litija v serumu.

Če se antagonisti angiotenzina II uporabljajo hkrati z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (tj. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih ali neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Hkratna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic (vključno z možno akutno odpovedjo ledvic) in poveča koncentracijo kalija v serumu, zlasti pri bolnikih, z že obstoječim slabim delovanjem ledvic. To kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebno pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani; po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med zdravljenjem jim je treba kontrolirati delovanje ledvic.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4), v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pa je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki izsledki o tveganju teratogenih učinkov po uporabi zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. O tveganju z antagonistom angiotenzina II ni kontroliranih epidemioloških podatkov, vendar lahko s to skupino zdravil obstajajo podobna tveganja. Če nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, z uveljavljenim varnostnim profilom med nosečnostjo. Zdravljenje z antagonistom angiotenzina II je treba končati takoj po potrjeni nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno.

Izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (povzroči zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija, glejte poglavje 5.3).

Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba natančno kontrolirati glede hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker informacij o uporabi losartana med obdobjem dojenja ni, njegova uporaba med tem obdobjem ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila, z uveljavljenim varnostnim profilom med dojenjem. To še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar je treba pri upravljanju vozil in strojev upoštevati, da se med jemanjem antihipertenzivnih zdravil (zlasti na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka) lahko pojavita omotica ali zaspanost.

4.8 Neželeni učinki

Losartan so ocenjevali v naslednjih kliničnih študijah:

- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 3000 odraslih bolnikih, starih 18 let ali več, z esencialno hipertenzijo
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikih, starih 6 do 16 let
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 9000 hipertenzivnih bolnikih, starih 55 do 80 let s hipertrofijo levega prekata (glejte Študijo LIFE, poglavje 5.1)
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 7700 odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (glejte Študije ELITE I, ELITE II in HEAAL, poglavje 5.1)
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 1500 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 31 let in starejših s proteinurijo (glejte Študijo RENAAL, poglavje 5.1)

V teh kliničnih preskušanjih je bil najpogostejši neželeni učinek omotica.

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov iz kliničnih študij, ki so bile nadzorovane s placebom in v obdobju trženja

Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov glede na indikacije				Drugo
	Hipertenzija	Hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega prekata	Kronično srčno popuščanje	Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					
anemija			pogosti		neznana pogostnost:
trombocitopenija					neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema					
preobčutljive reakcije, anafilaktične reakcije, angioedem*, in vaskulitis**					redki
Psihiatrične motnje					
depresija					neznana pogostnost
Bolezni živčevja					
omotica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
zaspanost	občasni				
glavobol	občasni		občasni		
motnje spanja	občasni				
parestezija			redki		
migrena					neznana pogostnost
motnje okušanja					neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					
vtroglavica	pogosti	pogosti			
tinitus					neznana pogostnost
Srčne bolezni					
palpitacije	občasni				
angina pectoris	občasni				
sinkopa			redki		
atrijska fibrilacija			redki		
možganskožilni dogodek			redki		
Žilne bolezni					

(ortostatska) hipotenzija (vključno z od odmerka odvisni ortostatski učinki) ^{ll}	občasni		pogosti	pogosti	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					
dispneja			občasni		
kašelj			občasni		neznana pogostnost
Bolezni prebavil					
bolečine v trebuhu	občasni				
zaprtje	občasni				
driska			občasni		neznana pogostnost
navzea			občasni		
bruhanje			občasni		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					
pankreatitis					neznana pogostnost
hepatitis					redki
nenormalno delovanje jeter					neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja					
urtikarija			občasni		neznana pogostnost
srbenje			občasni		neznana pogostnost
izpuščaj	občasni		občasni		neznana pogostnost
fotosenzitivnost					neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
mialgija					neznana pogostnost
artralgija					neznana pogostnost
rabdomioliza					neznana pogostnost
Bolezni sečil					
okvara ledvic			pogosti		
odpoved ledvic			pogosti		
Motnje reprodukcije in dojk					
erektilna disfunkcija/ impotenca					neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
astenija	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
utrujenost	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
edem	občasni				
občutek slabosti					neznana pogostnost

Preiskave					
hiperkaliemija	pogosti		občasni †	pogosti ‡	
zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) §	redki				
zvišane vrednosti sečnine v krvi, kreatinina v serumu in kalija			pogosti		
hiponatriemija					neznana pogostnost
hipoglikemija				pogosti	

* Vključno z otekanjem grla in glotisa, obraza, ustnic, žrela, in/ali jezika (povzroča obstrukcijo dihalnih poti); nekateri od teh bolnikov so imeli v preteklosti angioedem, povezan z uporabo drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE.

**vključno s Henoch-Schönleinovo purpuro

‖Zlasti pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, npr. bolnikov s hudim srčnim popuščanjem ali bolnikov, zdravljenih z velikimi odmerki diuretikov.

† Pogosti pri bolnikih, ki so prejeli 150 mg losartana namesto 50 mg losartana.

‡ V klinični študiji, izvedeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nefropatijo, se je pri 9,9% bolnikov, zdravljenih s tabletami losartana pojavila hiperkaliemija > 5,5 mmol/l, pri bolnikih zdravljenih s placebom pa pri 3,4%.

§ Po prekinitvi zdravljenja se običajno popravi.

Naslednji neželeni učinki so bili pogostejši pri bolnikih, ki so dobivali losartan, kot pri tistih, ki so dobivali placebo: (neznana pogostnost): bolečine v hrbtu, okužbe sečil in gripi podobni simptomi.

Bolezni sečil:

Pri ogroženih bolnikih so se zaradi zavore delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron pojavile spremembe delovanja ledvic, vključno z odpovedjo ledvic. Te spremembe delovanja ledvic so lahko po prenehanju zdravljenja reverzibilne (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov je pri pediatričnih bolnikih po vsem sodeč podoben kot pri odraslih bolnikih. Podatkov za pediatrično populacijo je malo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi intoksikacije

Na voljo je malo podatkov glede prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Najverjetneje bi se preveliko odmerjanje izražalo v hipotenziji in tahikardiji. Zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije se lahko pojavi bradikardija.

Zdravljenje zastrupitve

Če se pojavi simptompska hipotenzija, je treba uvesti podporno zdravljenje. Ukrepi so odvisni od časa zaužitja zdravila ter vrste in izrazitosti simptomov. Prednost je treba nameniti stabilizaciji obtočil. Po zaužitju je indicirana uporaba zadostnega odmerka aktivnega oglja. Potem je treba natančno spremljati vitalne parametre, ki jih po potrebi korigirate. S hemodializo ni mogoče odstraniti ne losartana ne njegovega aktivnega presnovka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila. Oznaka ATC: C09CA01

Losartan je sintični peroralen antagonist angiotenzina II (receptorjev tipa AT₁). Angiotenzin II je močan vazokonstriktor. Je primarni aktivni hormon sistema renin-angiotenzin in pomemben dejavnik v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na receptorje AT₁, ki so v številnih tkivih (npr. žilnih gladkih mišicah, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu), in tako povzroči več pomembnih bioloških učinkov, med njimi vazokonstrikcijo in sproščanje aldosterona. Angiotenzin II stimulira tudi proliferacijo gladkih mišičnih celic.

Losartan selektivno blokira receptorje AT₁. *In vitro* in *in vivo* losartan in njegov farmakološko aktivni karboksilnokislinski presnovek E-3174 blokirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na vir ali pot sinteze.

Losartan ne deluje kot agonist in tudi ne blokira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za kardiovaskularno regulacijo. Poleg tega losartan ne zavira ACE (kininaze II), tj. encima, ki razgrajuje bradikinin. Zato ne poveča neželenih učinkov, posredovanih z bradikininom.

Med uporabo losartana odprava negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečanje plazemske reninske aktivnosti (PRA). Povečanje PRA povzroči porast angiotenzina II v plazmi. Kljub temu porastu se antihipertenzivno delovanje in supresija koncentracije aldosterona v plazmi ohranita, kar kaže učinkovito blokado receptorjev angiotenzina II. Po prenehanju uporabe losartana sta se PRA in koncentracija angiotenzina II v treh dneh vrnila na izhodiščno raven.

Losartan in njegov glavni aktivni presnovek imata veliko večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Aktivni presnovek je na podlagi mase za maso 10- do 40-krat bolj aktiven od losartana.

Študije hipertenzije

V kontroliranih kliničnih študijah je uporaba losartana enkrat na dan bolnikom z blago do zmerno esencialno hipertenzijo statistično značilno znižala sistolični in diastolični krvni tlak. Meritve krvnega tlaka 24 ur po odmerku so v primerjavi s 5 do 6 urami po odmerku pokazale 24-urno znižanje krvnega tlaka; naravni dnevni ritem se je ohranil. Znižanje krvnega tlaka na koncu odmernega intervala je bilo 70 do 80 % učinka, zabeleženega od 5 do 6 ur po odmerku.

Prenehanje uporabe losartana pri hipertenzivnih bolnikih ni povzročilo nenadnega dviga krvnega tlaka ("obratnega odziva"). Kljub izrazitemu vplivu na krvni tlak losartan ni klinično pomembno vplival na srčno frekvenco.

Losartan je enako učinkovit pri moških in ženskah ter pri mlajših (do 65. leta) in starejših hipertenzivnih bolnikih.

Študija LIFE

Študija LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension*) je bila randomizirana, trojno slepa, z zdravilno učinkovino kontrolirana študija 9193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, ki so imeli z EKG potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so randomizirali na zdravljenje s 50 mg losartana enkrat na dan ali 50 mg atenolola enkrat na dan. Če ciljni krvni tlak ni bil dosežen (< 140/90 mmHg), so najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so odmerek losartana ali atenolola povečali na 100 mg enkrat na dan, če je bilo treba. Če je bilo treba, so za doseganje ciljnega krvnega tlaka dodali še druge antihipertenzive, z izjemo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali blokatorjev beta.

Povprečno je spremljanje trajalo 4,8 leta.

Primarni končni rezultat je bil sestavljen dogodek kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti, merjen z zmanjšanjem kombinirane incidence kardiovaskularne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta. V obeh skupinah je bilo doseženo pomembno znižanje krvnega tlaka do podobne ravni. Zdravljenje z losartanom je pri bolnikih, ki so dosegli primarno sestavljeno končno točko, v primerjavi z atenololom povzročilo 13,0 % zmanjšanje tveganja ($p = 0,021$, 95 % interval zaupanja: 0,77-0,98). To bilo mogoče v glavnem pripisati predvsem manjši pojavnosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ($p = 0,001$, 95 % interval zaupanja: 0,63 do 0,89). Deleža kardiovaskularnih smrti in miokardnega infarkta se med terapevtskima skupinama nista značilno razlikovala.

Rasa

V študiji LIFE so imeli z losartanom zdravljeni bolniki-črnci večje tveganje primarne kombinirane končne točke, tj. enega od kardiovaskularnih dogodkov (npr. srčnega infarkta, kardiovaskularne smrti) in še zlasti možganske kapi, kot bolniki-črnki, zdravljeni za atenololom. Zato rezultati, zabeleženi v študiji LIFE z losartanom v primerjavi z atenololom v zvezi s kardiovaskularno obolevnostjo in umrljivostjo, ne veljajo za bolnike-črnce s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata.

Študija RENAAL

Študija RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) je bila kontrolirana klinična študija, ki je potekala po vsem svetu in je zajela 1513 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo, s hipertenzijo ali brez nje. 751 bolnikov je dobivalo losartan.

Cilj študije je bil dokazati še zaščitni učinek kalijevega losartanata na ledvica poleg tega, da zniža krvni tlak.

Bolnike s proteinurijo in kreatininom v serumu od 1,3 do 3,0 mg/dl so randomizirali na eno od dveh zdravljenj. Prvo je obsegalo 50 mg losartana enkrat na dan s prilagoditvijo, če je bila potrebna, da je bil dosežen odziv krvnega tlaka, drugo pa je obsegalo placebo poleg običajnega antihipertenzivnega zdravljenja (ki je izključevalo zaviralce ACE in antagoniste angiotenzina II).

Raziskovalcem so naročili, naj raziskovano zdravilo prilagodijo do 100 mg na dan, kot je ustrezno; 72 % bolnikov je večino časa jemalo dnevni odmerek 100 mg. Druga antihipertenzivna zdravila (diuretiki, antagonisti kalcijevih kanalčkov, blokatorji alfa in beta in tudi centralno delujoči antihipertenzivi) so bili v obeh skupinah dovoljeni kot dodatno zdravljenje, odvisno od potrebe. Bolnike so spremljali do 4,6 leta (v povprečju 3,4 leta).

Primarni končni rezultat te študije je bil sestavljen dogodek podvojitve kreatinina v serumu, končne odpovedi ledvic (potreba po dializi ali presaditvi) ali smrti.

Rezultati so pokazali, da je zdravljenje z losartanom (327 dogodkov) v primerjavi s placebom (359 dogodkov) za 16,1 % zmanjšalo tveganje ($p = 0,022$) števila bolnikov, ki so dosegli primarno sestavljeno končno točko. V skupini, ki je dobivala losartan, so ugotovili statistično značilno zmanjšanje tveganja naslednjih posameznih in kombiniranih elementov primarne končne točke: 25,3 % zmanjšanje tveganja podvojitve kreatinina v serumu ($p = 0,006$), 28,6 % zmanjšanje tveganja končne odpovedi ledvic ($p = 0,002$), 19,9 % zmanjšanje tveganja končne odpovedi ledvic ali smrti ($p = 0,009$), 21,0 % zmanjšanje tveganja podvojitve kreatinina v serumu ali končne odpovedi ledvic ($p = 0,01$).

Delež umrljivosti zaradi vseh vzrokov se med terapevtskima skupinama ni značilno razlikoval. Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil v skupini z losartanom podoben kot v skupini s placebom, kar kaže, da so bolniki v študiji losartan na splošno dobro prenašali.

Študija HEAAL

Študija HEAAL (*Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) je bila nadzorovana klinična študija, izvedena po celem svetu pri 3834 bolnikih, starih 18 do 98 let, s srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV), ki niso prenašali zdravljenja z zaviralci ACE. Bolniki so bili randomizirani tako, da so enkrat na dan prejeli 50 mg ali 150 mg losartana, poleg tega pa so lahko prejeli še druga običajna zdravila, razen zaviralcev ACE.

Bolnike so spremljali več kot 4 leta (mediana 4,7 let). Primarni opazovani dogodek študije je bil sestavljeni opazovani dogodek vseh smrti (ne glede na vzrok) ali hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja.

Rezultati so pokazali, da je zdravljenje s 150 mg losartana (828 dogodkov) v primerjavi s 50 mg losartana (889 dogodkov) vodilo v 10,1% zmanjšanje tveganja ($p=0,027$ 95-odstotni interval zaupanja 0,82-0,99) v številu bolnikov, pri katerih je prišlo do primarnega sestavljenega opazovanega dogodka. To so v glavnem pripisali zmanjšanju pojavnosti hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja. Zdravljenje s 150 mg losartana je zmanjšalo tveganje za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja za 13,5% v primerjavi s 50 mg losartana ($p=0,025$ 95-odstotni interval zaupanja 0,76-0,98). Delež vseh smrti (ne glede na vzrok) se v obeh skupinah ni pomembno razlikoval. Ledvična okvara, hipotenzija in hiperkaliemija so bile pogostejše v skupini, ki je prejela 150 mg, kot v skupini, ki je prejela 50 mg, vendar pa ti neželeni učinki niso vodili do pomembno več prekinitev zdravljenja v skupini, ki je prejela 150 mg.

Študiji ELITE I in ELITE II

Študija ELITE je potekala 48 tednov pri 722 bolnikih s srčnim popuščanjem (razred od II do IV po NYHA). Med losartanom in kaptoprilom niso opazili razlike, kar zadeva primarni končni rezultat dolgoročne spremembe delovanja ledvic. Opažanja študije ELITE I – da losartan v primerjavi s kaptoprilom zmanjša tveganje umrljivosti – pa ni potrdila poznejša študija ELITE II, ki je opisana v nadaljevanju.

V študiji ELITE II so 50 mg losartana enkrat na dan (začetni odmerek 12,5 mg, povečan na 25 mg in potem na 50 mg enkrat na dan) primerjali s 50 mg kaptoprila trikrat na dan (začetni odmerek 12,5 mg, povečan na 25 mg in potem na 50 mg trikrat na dan). Primarni končni rezultat te prospektivne študije je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov.

V študiji so 3152 bolnikov s srčnim popuščanjem (razred od II do IV po NYHA) spremljali skoraj dve leti (mediano 1,5 leta), da bi ugotovili, ali losartan zmanjša umrljivost zaradi vseh vzrokov boljše kot kaptopril. Primarni končni rezultat pri zmanjšanju umrljivosti zaradi vseh vzrokov med losartanom in kaptoprilom ni pokazal statistično značilne razlike.

V obeh kliničnih študijah (ki sta bili kontrolirani s primerjalnim zdravilom, ne s placebom) so bolniki s srčnim popuščanjem boljše prenašali losartan kot kaptopril, merjeno na podlagi značilno manjšega deleža prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov in značilno manjše pogostnosti kašlja.

V ELITE II so ugotovili večjo umrljivost v majhni podskupini bolnikov (22 % vseh bolnikov s srčnim popuščanjem), ki so izhodiščno jemali blokatorje beta.

Študije ONTARGET, VA NEPHRON-D in ALTITUDE

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in

combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

Antihipertenzivni učinek zdravila Rasoltan je proučevala klinična študija 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov, starih od 6 do 16 let, s telesno maso > 20 kg in hitrostjo glomerulne filtracije > 30 ml/min/1,73 m². Bolniki, ki so tehtali > 20 kg in < 50 kg, so dobivali po 2,5, 25 ali 50 mg losartana na dan, bolniki, ki so tehtali > 50 kg, pa so dobivali po 5, 50 ali 100 mg losartana na dan. Po koncu treh tednov je uporaba losartana enkrat na dan od odmerka odvisno zmanjšala najmanjši krvni tlak.

V celoti je obstajala povezava odmerka in odziva. Povezanost med odmerkom in odzivom je bila zelo očitna v nizkoodmerni skupini v primerjavi s srednjeodmerno (obdobje I: -6,2 mmHg v primerjavi z -11,65 mmHg) in manj izrazita pri primerjavi srednjeodmerne skupine z viskoodmerno (obdobje I: -11,65 mmHg v primerjavi z -12,21 mmHg). Najmanjša preizkušana odmerka, 2,5 mg in 5 mg, ki ustrezata povprečnemu dnevni odmerku 0,07 mg/kg, nista zagotavljala dosledne antihipertenzivne učinkovitosti.

Te rezultate so potrdili med II. obdobjem študije, ko so bili bolniki po tritedenskem zdravljenju randomizirani ali na nadaljnjo uporabo losartana ali na placebo. Razlika v zvišanju krvnega tlaka v primerjavi s placebom je bila največja v srednjeodmerni skupini (6,70 mmHg srednji odmerek v primerjavi s 5,38 mmHg veliki odmerek). Zvišanje najnižjega diastoličnega krvnega tlaka je bilo v obeh skupinah enako pri bolnikih, ki so dobivali placebo, in tistih, ki so nadaljevali z losartanom z najmanjšim odmerkom. Tudi to kaže, da najmanjši odmerek ne v eni ne v drugi skupini ni imel pomembnega antihipertenzivnega učinka.

Dolgoročni učinki losartana na rast, puberteto in splošni razvoj niso raziskani. Prav tako ni ugotovljena dolgoročna učinkovitost antihipertenzivnega zdravljenja z losartanom v otroških letih za zmanjšanje kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti.

Učinek losartana na proteinurijo so ovrednotili v 12-tedenski s placebom in z zdravilno učinkovino (amlodipinom) nadzorovani klinični študiji pri hipertenzivnih (N=60) in normotenzivnih (N=246) otrocih s proteinurijo. Proteinurija je bila opredeljena z razmerjem beljakovine/kreatinin v urinu $\geq 0,3$. Hipertenzivne bolnike (stare 6 do 18 let) so randomizirali tako, da so dobivali losartan (n=30) ali amlodipin (n=30). Normotenzivne bolnike (stare 1 do 18 let) so randomizirali tako, da so dobivali losartan (n=122) ali placebo (n=124). Losartan so dajali v odmerkih od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do največjega odmerka 100 mg na dan), amlodipin pa v odmerkih od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do največjega odmerka 5 mg na dan).

V celoti je po 12 tednih zdravljenja prišlo pri bolnikih, ki so prejeli losartan, do statistično pomembnega zmanjšanja proteinurije, in sicer za 36% glede na izhodiščno vrednost, v skupini, ki je prejela placebo/amlodipin pa do povečanja proteinurije za 1% ($p \leq 0,001$). Pri bolnikih s hipertenzijo, ki so prejeli losartan, se je proteinurija zmanjšala za 41,5% (95-odstotni IZ -29,9; -51,1), v skupini, ki je prejela amlodipin pa povečala za 2,4 % (95-odstotni IZ -22,2; 14,1). Padec sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka je bil večji v skupini, ki je prejela losartan (-5,5/-3,8 mmHg) v primerjavi s skupino, ki je prejela amlodipin (-0,1/+0,8 mmHg). Pri normotenzivnih otrocih, ki so prejeli losartan, so opazili majhno znižanje krvnega tlaka (-3,7/-3,4 mmHg) v primerjavi s placebom. Med zmanjšanjem proteinurije in krvnim tlakom niso opazili nobene pomembne povezave, vendar pa je možno, da je bil padec krvnega tlaka deloma odgovoren za zmanjšanje proteinurije v skupini, zdravljeni z losartanom.

Dolgoročne učinke losartana pri otrocih s proteinurijo so preučevali do 3 leta v odprti podaljšani fazi za ocenitev varnosti iste študije, v kateri so bili k sodelovanju povabljeni vsi bolniki, ki so zaključili z 12-tedensko osnovno študijo. Skupno je v odprto podaljšano fazo študije za ocenitev varnosti vstopilo 268 bolnikov in bilo ponovno randomiziranih tako, da so prejeli losartan ($n=134$) ali enalapril ($n=134$), 109 bolnikov pa so spremljali še ≥ 3 leta (vnaprej določen čas zaključka pri ≥ 100 bolnikih, pri katerih so zaključili s 3-letnim spremljanjem v podaljšanem obdobju). Razpon odmerkov, ki je bil določen na podlagi odločitve preiskovalca, je bil od 0,3 do 4,42 mg/kg/dan losartana in 0,02 do 1,13 mg/kg/dan enalapрила. Največji dnevni odmerki 50 mg pri telesni masi < 50 kg in 100 mg pri telesni masi > 50 kg pri večini bolnikov tekom podaljšane faze študije niso bili presežni.

Izidi podaljška študije glede varnosti kažejo, da so bolniki losartan dobro prenašali in da je uporaba losartana vodila do trajnega zmanjšanja proteinurije brez pomembne spremembe hitrosti glomerularne filtracije (GFR) tekom 3 let. Pri normotenzivnih bolnikih ($n=205$) je imel enalapril številčno večji učinek v primerjavi z losartanom na proteinurijo (-33,0% (95% IZ: -47,2; -15,0) oz. -16,6% (95% IZ: -34,9; 6,8)) in na GFR (9,4 (95% IZ: 0,4; 18,4) oz. -4,0 (95% IZ: -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²). Pri hipertenzivnih bolnikih ($n=49$), je imel losartan številčno večji učinek na proteinurijo (-44,5% (95% IZ: -64,8; -12,4) oz. -39,5% (95% IZ: -62,5; -2,2)) in na GFR (18,9(95% IZ: 5,2; 32,5) oz. -13,4(95% IZ: -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m².

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se losartan dobro absorbira in je podvržen presnovi prvega prehoda. Pri tem nastane aktiven karboksilnokislinski presnovek in drugi neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost tablet losartana je približno 33 %. Povprečna največja koncentracija losartana je dosežena v 1 uri, njegovega aktivnega presnovka pa v 3 do 4 urah.

Porazdelitev

Oba, losartan in njegov aktivni presnovek, sta ≥ 99 % vezana na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov.

Biotransformacija

Približno 14 % intravensko ali peroralno uporabljenega odmerka losartana se spremeni v aktivni presnovek. Po peroralni in intravenski uporabi kalijevega losartanata, označenega s ¹⁴C, je šla v radioaktivnost v obtoku v plazmi predvsem na račun losartana in njegovega aktivnega presnovka. Minimalno spremembo losartana v njegov aktivni presnovek so ugotovili pri približno enem odstotku raziskovanih oseb.

Poleg aktivnega presnovka nastajajo tudi neaktivni.

Izločanje

Plazemski očistek losartana je okoli 600 ml/min in njegovega aktivnega presnovka okoli 50 ml/min. Ledvični očistek losartana je okoli 74 ml/min in njegovega aktivnega presnovka okoli 26 ml/min. Če je losartan uporabljen peroralno, se okoli 4 % odmerka izloči nespremenjenega v urinu, okoli 6 % odmerka pa se v urinu izloči v obliki aktivnega presnovka. Farmakokinetika losartana in njegovega aktivnega presnovka je med peroralno uporabo odmerkov kalijevega losartanata do 200 mg linearna.

Po peroralni uporabi se plazemski koncentraciji losartana in njegovega aktivnega presnovka zmanjšujeta poliekspONENTNO in terminalni razpolovni čas losartana je okoli 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa od 6 do 9 ur. Med uporabo 100 mg enkrat na dan se nista ne losartan ne njegov aktivni presnovek pomembno kopičila v plazmi.

K izločanju losartana in njegovih presnovkov prispevata biliarno izločanje in izločanje v urinu. Po peroralnem odmerku/intravenski uporabi losartana, označenega s ^{14}C , se pri človeku okoli 35 %/43 % radioaktivnosti pojavi v urinu in 58 %/50 % v blatu.

Značilnosti pri bolnikih

Koncentraciji losartana in njegovega aktivnega presnovka v plazmi se pri starejših hipertenzivnih bolnikih ne razlikujeta bistveno od tistih pri mlajših hipertenzivnih bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnicah je bila koncentracija losartana v plazmi do dvakrat večja kot pri moških bolnikih s hipertenzijo, koncentracija aktivnega presnovka v plazmi pa se med moškimi in ženskami ni razlikovala.

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno cirozo jeter je bila po peroralni uporabi koncentracija losartana v plazmi 5-krat večja in njegovega aktivnega presnovka 1,7-krat večja kot pri mlajših moških prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina več kot 10 ml/minuto koncentracija losartana v plazmi ni spremenjena. Pri dializnih bolnikih na hemodializi je AUC losartana približno 2-krat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Koncentracija aktivnega presnovka v plazmi se pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih na hemodializi ne spremeni.

S hemodializo ni mogoče odstraniti ne losartana ne njegovega aktivnega presnovka.

Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih

Farmakokinetiko losartana so raziskali pri 50 pediatričnih bolnikih s hipertenzijo, starih od > 1 mesec do < 16 let po peroralni uporabi približno 0,54 do 0,77 mg/kg losartana (povprečna odmerka) enkrat na dan.

Izkazalo se je, da se v vseh starostnih skupinah iz losartana tvori aktivni presnovek. Rezultati so pokazali približno podobne farmakokinetične parametre losartana po peroralni uporabi pri dojenčkih in malih otrocih, predšolskih otrocih, šoloobveznih otrocih in mladostnikih. Farmakokinetični parametri presnovka so se med starostnimi skupinami bolj razlikovali. V primerjavi med predšolskimi otroki in mladostniki so se te razlike izkazale za statistično značilne. Izpostavljenost dojenčkov in malih otrok je bila sorazmerno visoka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah večkratnih odmerkov je uporaba losartana povzročila zmanjšanje eritrocitnih parametrov (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita), porast N-sečnine v serumu in občasen porast kreatinina v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histološke povezave) in spremembe na prebavilih (lezije sluznice, razjede, erozije, krvavitve).

Tako kot druge snovi z neposrednim vplivom na sistem renin-angiotenzin, ima tudi losartan neželene učinke na pozen razvoj ploda, ki povzročijo smrt ploda ali malformacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

manitol

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

povidon K29/32

magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza 6

titanov dioksid (E171)

smukec

propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

tablete 12,5 mg: 4 leta

tablete 25 mg: 3 leta

tablete 50 mg: 3 leta

tablete 100 mg: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti:

12,5 mg: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

25 mg: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

50 mg: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

100 mg: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vsebniki iz HDPE:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (Al/PVC/PVDC)

Velikosti pakiranj:

7, 10, 14, 15, 20,21,28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 210 filmsko obloženih tablet

Bolnišnično pakiranje: 280 filmsko obloženih tablet.

Vsebniki iz HDPE z zaporko iz LDPE:

Velikosti pakiranj

100, 250 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group hf.
Reykjavikurvegur 76-78,
220 Hafnarfjordur,
Islandija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET

za jakost 12,5 mg:

- H/09/01323/001 (28 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/002 (30 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/003 (7 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/004 (10 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/005 (14 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/006 (15 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/007 (21 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/008 (50 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/009 (56 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/010 (90 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/011 (100 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/012 (210 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/013 (280 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/014 (100 tablet, vsebnik)
- H/09/01323/015 (250 tablet, vsebnik)

za jakost 25 mg:

- H/09/01323/016 (28 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/017 (30 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/018 (7 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/019 (10 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/020 (14 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/021 (15 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/022 (21 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/023 (50 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/024 (56 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/025 (90 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/026 (100 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/027 (210 tablet, pretisni omot)
- H/09/01323/028 (280 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/029 (100 tablet, vsebnik)

H/09/01323/030 (250 tablet, vsebnik)

za jakost 50 mg:

H/09/01323/031 (28 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/032 (30 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/033 (90 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/034 (7 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/035 (10 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/036 (14 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/037 (15 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/038 (21 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/039 (50 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/040 (56 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/041 (100 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/042 (210 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/043 (280 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/044 (100 tablet, vsebnik)

H/09/01323/045 (250 tablet, vsebnik)

za jakost 100 mg:

H/09/01323/046 (28 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/047 (30 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/048 (90 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/049 (7 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/050 (10 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/051 (14 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/052 (15 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/053 (21 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/054 (50 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/055 (56 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/056 (100 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/057 (210 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/058 (280 tablet, pretisni omot)

H/09/01323/059 (100 tablet, vsebnik)

H/09/01323/060 (250 tablet, vsebnik)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07.10.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 18.11.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.01.2015