

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Losartan Krka 25 mg filmsko obložene tablete
 Losartan Krka 50 mg filmsko obložene tablete
 Losartan Krka 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg kalijevega losartanata, kar ustreza 22,9 mg losartana.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata, kar ustreza 45,8 mg losartana.
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata, kar ustreza 91,5 mg losartana.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat

	Losartan Krka 25 mg filmsko obložene tablete	Losartan Krka 50 mg filmsko obložene tablete	Losartan Krka 100 mg filmsko obložene tablete
laktoza monohidrat	27,3 mg	54,7 mg	109,3 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Losartan Krka 25 mg filmsko obložene tablete: rumene, ovalne (dimenzije: 8,5 mm x 4,5 mm), rahlo izbočene tablete z razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Losartan Krka 50 mg filmsko obložene tablete: bele, okrogle (premer: 7,9–8,2 mm), rahlo izbočene tablete s posnetimi robovi in z zarezo. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

Losartan Krka 100 mg filmsko obložene tablete: bele, ovalne (dimenzije: 15 mm x 8 mm), rahlo izbočene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih ter otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let.
- Zdravljenje ledvičnih boleznih pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo $\geq 0,5$ g/dan kot del antihipertenzivnega zdravljenja (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).
- Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja (pri odraslih bolnikih), kadar zdravljenje z zaviralci ACE ne velja za primerno zaradi inkompatibilnosti, *posebno kašlja*, ali kontraindikacije. Bolnikom s srčnim popuščanjem, katerih stanje je ob jemanju zaviralca ACE stabilno, zdravila ne smemo zamenjati z losartanom. Iztisna frakcija levega prekata mora biti 40 % ali manj, biti morajo klinično stabilni in na utečeni terapiji kroničnega srčnega popuščanja.
- Zmanjšanje tveganja za možgansko kap pri odraslih hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG-jem (glejte poglavje 5.1: Študija LIFE, Rasa).

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Pri večini bolnikov je običajen začetni in vzdrževalni odmerek 50 mg enkrat na dan. Največji antihipertenzivni učinek dosežemo po treh do šestih tednih zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih lahko večji učinek dosežemo s povečanjem odmerka na 100 mg enkrat na dan (zjutraj).

Losartan se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, še posebej z diuretiki (npr. s hidroklorotiazidom) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

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

Običajni začetni odmerek je 50 mg enkrat na dan. Glede na odziv krvnega tlaka lahko po enem mesecu zdravljenja ali kasneje odmerek povečamo na 100 mg enkrat na dan. Losartan se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (npr. z diuretiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, alfa ali beta zaviralci ter antihipertenzivi z delovanjem na osrednje živčevje) pa tudi z inzulinom in drugimi običajnimi antidiabetičnimi zdravili (npr. sulfonilsečnine, glitazoni in zaviralci glukozidaze) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Srčno popuščanje

Običajni začetni odmerek je 12,5 mg enkrat na dan. Običajno ga je treba titrirati tedensko (to je 12,5 mg na dan, 25 mg na dan, 50 mg na dan, 100 mg na dan do največjega odmerka 150 mg enkrat na dan) glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.

Zmanjšanje tveganja za možgansko kap pri hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG-jem

Običajni začetni odmerek losartana je 50 mg enkrat na dan. Upoštevajoč učinek na krvni tlak lahko dodamo majhen odmerek hidroklorotiazida in/ali odmerek losartana povečamo na 100 mg enkrat na dan.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

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

Bolniki z okvarjenim ledvičnim delovanjem in bolniki na hemodializi

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

Bolniki z okvarjenim jetrnim delovanjem

Pri bolnikih, ki so kdaj imeli jetrno okvaro, je treba razmisliti o manjšem odmerku. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov s hudo jetrno okvaro ni, zato je uporaba losartana pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

6 mesecev – mlajši od 6 let

Varnost in učinkovitost pri otrocih, starih 6 mesecev in več in mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov, opisanih v poglavjih 5.1 in 5.2, priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Od 6 let do 18 let

Za bolnike, ki tablete lahko pogoltnejo in imajo od 20 do 50 kg, je priporočeni odmerek 25 mg enkrat

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

na dan. V izjemnih primerih se odmerek lahko poveča do največ 50 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka.

Za bolnike, ki imajo več kot 50 kg, je običajni odmerek 50 mg enkrat na dan. V izjemnih primerih se ga lahko prilagodi do največ 100 mg enkrat na dan. Odmerki, večji od 1,4 mg/kg (ali večji od 100 mg) na dan, pri pediatričnih bolnikih niso bili preizkušani.

Uporaba losartana ni priporočena pri otrocih, mlajših od 6 let, ker je razpoložljivih podatkov za to starostno skupino malo.

Losartana ne priporočamo za uporabo pri otrocih, ki imajo hitrost glomerulne filtracije manj kot 30 ml/min/1,73 m², ker ni na voljo nobenih podatkov (glejte tudi poglavje 4.4).

Losartana tudi ne priporočamo pri otrocih z jetrno okvaro (glejte tudi poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 75 let, je treba razmisliti o začetku zdravljenja z odmerkom po 25 mg. Prilaganje odmerjanja pri starejših običajno ni potrebno.

Način uporabe

Tablete z losartanom je treba pogoltniti s kozarcem vode. Losartan se lahko zaužije s hrano ali na tešče.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavjih 4.4 in 6.1.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Huda jetrna okvara.

Sočasna uporaba zdravila Losartan Krka 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, ki so kdaj imeli angioedem (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika) je treba pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Hipotenzija in motnje elektrolitskega in tekočinskega ravnovesja

Simptomatska hipotenzija, posebej po prvem odmerku in po povečanju odmerka, se lahko pojavi pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, diete z omejitvijo količine soli v hrani, driske ali bruhanja. Pred začetkom zdravljenja z losartanom je treba ta stanja odpraviti ali pa uporabiti manjši začetni odmerek (glejte poglavje 4.2). To velja tudi za otroke, stare 6 do 18 let.

Elektrolitsko neravnovesje

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem in s sladkorno boleznijo ali brez nje so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je treba uravnati. V klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo se je hiperkaliemija pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so jemali losartan, kot pri bolnikih, ki so jemali placebo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pozorno spremljati plazemske koncentracije kalija in vrednosti kreatininskega očistka, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom od 30 do 50 ml/min.

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijeveh dodatkov, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo vrednosti kalija v serumu (npr. zdravila, ki vsebujejo trimetoprim), ter losartana ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Okvarjeno jetrno delovanje

Glede na farmakokinetične podatke, ki kažejo pomembno povečanje plazemskih koncentracij losartana pri bolnikih s cirozo, je treba za bolnike z jetrno okvaro v anamnezi razmisliti o manjšem odmerku.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni izkušenj z zdravljenjem z losartanom, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Losartana ne priporočamo za zdravljenje otrok z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2).

Okvarjeno ledvično delovanje

Kot o posledici zaviranja reninsko-angiotenzinskega sistema so poročali o spremembah ledvičnega delovanja, vključno z ledvično odpovedjo (še posebej pri bolnikih, pri katerih je ledvično delovanje odvisno od reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, npr. pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali obstoječo ledvično disfunkcijo). Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, so o zvišanju sečnine v krvi in kreatinina v serumu poročali tudi pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice. Te spremembe ledvičnega delovanja so po ukinitvi zdravljenja lahko reverzibilne. Pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice je treba losartan previdno uporabljati.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvičnega delovanja

Losartana ne priporočamo pri otrocih, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije manj kot 30 ml/min/1,73 m², ker ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z losartanom je treba redno kontrolirati ledvično delovanje, saj se lahko poslabša. To velja še posebej takrat, ko se losartan daje ob prisotnosti drugih stanj, ki lahko okvarijo ledvice (zvišana telesna temperatura, dehidracija).

Pokazalo se je, da sočasna uporaba losartana in zaviralcev ACE okvari ledvice, zato je ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Presaditev ledvice

Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo reninsko-angiotenzinski sistem, večinoma ne odzovejo, zato uporabe losartana ne priporočamo.

Koronarna srčna bolezen in možganskožilna bolezen

Tako kot pri drugih antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčnožilno in možganskožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in ledvično okvaro ali brez nje obstaja, tako kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na reninsko-angiotenzinski sistem, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) ledvično okvaro.

Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sočasno hudo okvaro ledvičnega delovanja pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (NYHA razred IV) ter bolnikih s srčnim popuščanjem in simptomatsko smrtno nevarno srčno aritmijo ni dovolj, zato ga je treba pri teh

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

skupinah bolnikov previdno uporabljati. Kombinacijo losartana in beta zaviralca je treba previdno uporabljati (glejte poglavje 5.1).

Zožanje aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost potrebna tudi pri bolnikih z zožitvijo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev 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, blokatorjev 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 blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

Nosečnost

Zdravljenja z losartanom se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z losartanom nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot so opazili pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze, so tudi losartan in drugi antagonisti angiotenzina pri bolnikih črne rase očitno manj učinkoviti za zniževanje krvnega tlaka kot pri drugih rasah, verjetno zaradi večje pojavnosti majhnih vrednosti renina pri hipertoničnih črne rase.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek losartana. Sočasna uporaba drugih učinkovin, katerih neželeni učinek je lahko hipotenzija (npr. tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov, baklofena, amifostina), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Losartan presnavlja predvsem citokrom P450 (CYP) 2C9 v aktivni karboksikislinski presnovek. V kliničnem preskušanju so ugotovili, da flukonazol (zaviralec CYP2C9) zmanjšuje izpostavljenost aktivnemu presnovku za približno 50 %. Ugotovili so, da je pri sočasnem zdravljenju z losartanom in rifampicinom (induktor presnovnih encimov) plazemska koncentracija aktivnega presnovka manjša za 40 %. Klinični pomen tega učinka ni znan. Pri sočasnem zdravljenju s fluvastatinom (šibek zaviralec CYP2C9) niso ugotovili nobenih razlik v izpostavljenosti.

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasna uporaba drugih zdravil, ki zadržujejo kalij (npr. diuretikov, ki varčujejo s kalijem, amilorida, triamterena, spironolaktona) ali lahko povečajo količino kalija (npr. heparin, zdravila, ki vsebujejo trimetoprim), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči povečanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

O reverzibilnih povečanjih koncentracije litija v serumu in toksičnosti so poročali pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE. O zelo redkih primerih so poročali tudi pri antagonistih angiotenzina II. Pri

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sočasni uporabi litija in losartana je potrebna previdnost. Če se ta kombinacija izkaže za nujno, med sočasno uporabo priporočamo spremljanje vrednosti litija v serumu.

Če se antagonisti angiotenzina II uporabljajo sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih in neselektivnimi NSAR), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAR lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, ter poveča količino kalija v serumu, še posebej pri bolnikih s slabim ledvičnim delovanjem. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o kontroli ledvičnega delovanja takoj po začetku zdravljenja in občasno med zdravljenjem.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo 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).

Sok grenivke vsebuje sestavine, ki zavirajo encime CYP450 in lahko znižajo koncentracijo aktivnega presnovka losartana, kar lahko zmanjša terapevtski učinek. Med jemanjem tablet losartana se je treba izogibati uživanju soka grenivke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba losartana v prvem trimesečju ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba losartana je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
--

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so v prvem trimesečju nosečnosti jemale zaviralce ACE, vendar pa nekoliko povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav kontrolnih epidemioloških podatkov o tveganju pri jemanju antagonistov angiotenzina II ni na voljo, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Če je nosečnost potrjena, je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti, in če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri odraslih (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčkih (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Pri izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja.

Dojenčke, katerih matere so jemale losartan, je treba pozorno spremljati, saj lahko pride do hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker podatkov o jemanju losartana med dojenjem ni na voljo, ga ne priporočamo. V obdobju dojenja je zato bolje preiti na alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

upravljanju strojev treba upoštevati, da se pri antihipertenzivnem zdravljenju občasno lahko pojavi omotica ali dremavost, še posebej na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Losartan so ocenjevali v naslednjih kliničnih študijah:

- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 3.000 odraslih bolnikih, starih 18 let in več, z esencialno hipertenzijo
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikih, starih 6 do 16 let
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 9.000 hipertenzivnih bolnikih, starih 55 do 80 let, s hipertrofijo levega prekata (glejte študijo LIFE v poglavju 5.1)
- v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri > 7.700 odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (glejte študije ELITE I, ELITE II in HEAAL v poglavju 5.1)
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 1.500 bolnikih, starih 31 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 in proteinurijo (glejte študijo RENAAL v poglavju 5.1)

V teh kliničnih preskušanjih je bila najpogostejši neželeni učinek omotica.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom:

- 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 ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov, ugotovljena v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila

Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na indikacijo				Ostalo
	Hipertenzija	Hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega prekata	Kronično srčno popuščanje	Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					
anemija			pogosti		neznana pogostnost
trombocitopenija					neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema					
preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije, angioedem*, in vaskulitis**					redki
Psihiatrične motnje					
depresija					neznana pogostnost
Bolezni živčevja					
omotica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zaspanost	občasni				
glavobol	občasni		občasni		
motnje spanja	občasni				
parestezija			redki		
migrena					neznana pogostnost
disgevizija					neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					
vrtočlavinca	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 ortostatskimi učinki, odvisnimi od odmerka)	občasni		pogosti	pogosti	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					
dispneja			občasni		
kašelj			občasni		neznana pogostnost
Bolezni prebavil					
bolečina v trebuhu	občasni				
zaprtje	občasni				
diareja			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
pruritus			občasni		neznana pogostnost
izpuščaj	občasni		občasni		neznana pogostnost
fotosenzitivnost					neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
mialgija					neznana pogostnost

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

artralgija					neznana pogostnost
rabdomioliza					neznana pogostnost
Bolezni sečil					
ledvična okvara			pogosti		
ledvična odpoved			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				
splošno slabo počutje					neznana pogostnost
Preiskave					
hiperkaliemija	pogosti		občasni [†]	pogosti [‡]	
zvišane vrednosti alaninaminotransferaze (ALT) [§]	redki				
zvišane vrednosti sečnine v krvi, kreatinina v serumu in kalija v serumu			pogosti		
hiponatriemija					neznana pogostnost
hipoglikemija				pogosti	

*Vključno z otekanjem grla, glotisa, obraza, ustnic, žrela in/ali jezika (zaradi česar se zožijo dihalne poti); pri nekaterih od teh bolnikov so v preteklosti poročali o angioedemu v povezavi z jemanjem drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE.

**Vključno s Henoch-Schoenleinovo purpuro.

‖Posebej pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, npr. bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov.

† Pogosto pri bolnikih, ki so namesto 50 mg jemali 150 mg losartana.

‡V klinični študiji, izvedeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo, se je hiperkaliemija > 5,5 mmol/l pojavila pri 9,9 % bolnikov, zdravljenih s tabletami z losartanom, ter pri 3,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

§ So se običajno popravili po prekinitvi zdravljenja.

Naslednji dodatni neželeni učinki so se pojavili pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli losartan, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (neznana pogostnost): bolečina v hrbtu, okužba urinarnega trakta in gripi podobni simptomi.

Bolezni sečil: Kot o posledici zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron so pri bolnikih s tveganjem poročali o spremembah ledvične funkcije, vključno z ledvično odpovedjo. Te spremembe ledvične funkcije so po prekinitvi zdravljenja lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Kaže, da je profil neželenih učinkov za pediatrične bolnike podoben tistemu za odrasle bolnike. Podatkov za pediatrične bolnike je malo.

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

Na voljo je malo podatkov glede prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Najverjetnejši simptomi prevelikega odmerka so hipotenzija in tahikardija. Zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije se lahko pojavi bradikardija.

Zdravljenje zastrupitve

Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Ukrepi so odvisni od časa zaužitja ter vrste in jakosti simptomov. Prednost je treba dati stabilizaciji srčno-žilnega sistema. Po peroralnem zaužitju je indicirana uporaba zadostnega odmerka aktivnega oglja. Potem je treba pozorno spremljati vitalne parametre in jih po potrebi zdraviti.

Niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka ni možno odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA01.

Losartan je sintetični peroralni antagonist angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon reninsko-angiotenzinskega sistema in pomemben dejavnik v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT₁-receptorje, ki so v številnih tkivih (npr. v gladkih mišicah žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu), in sproži več pomembnih bioloških učinkov, vključno z vazokonstrikcijo in sproščanjem aldosterona. Angiotenzin II pospešuje tudi proliferacijo celic gladkih mišic.

Losartan selektivno blokira AT₁-receptor. Losartan in njegov farmakološko aktivni karboksikislinski presnovek E-3174 *in vitro* in *in vivo* blokirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov izvor ali sintezno pot.

Losartan nima agonističnega učinka niti ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo. Losartan ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Posledično ne potencira z bradikininom povezanih neželenih učinkov.

Med dajanjem losartana odsotnost negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečano aktivnost renina v plazmi. Povečana aktivnost renina v plazmi povzroči povečanje

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub temu povečanju pa se ohranjata antihipertenzivna aktivnost in zmanjševanje koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po prekinitvi zdravljenja z losartanom so aktivnost renina v plazmi in vrednosti angiotenzina II v treh dneh padle na začetne vrednosti.

Oba, losartan in njegov osnovni aktivni presnovek, imata precej večjo afiniteto za AT₁-receptor kot za AT₂-receptor. Aktivni presnovek je 10- do 40-krat bolj aktiven kot losartan (ista količina).

Študije hipertenzije

V kontroliranih kliničnih študijah je losartan v odmerkih enkrat na dan pri bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo statistično pomembno znižal sistolični in diastolični krvni tlak. Meritve krvnega tlaka 24 ur po odmerku so v primerjavi z meritvami 5 do 6 ur po odmerku pokazale 24-urno znižanje krvnega tlaka; ohranjen je bil naravni vsakodnevni ritem. Znižanje krvnega tlaka ob koncu odmernega intervala je znašalo približno 70 do 80 % učinka, ki so ga opazili 5 do 6 ur po odmerku.

Prekinitiv jemanja losartana pri bolnikih s hipertenzijo ni povzročila nenadnega povratnega dviga krvnega tlaka. Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka losartan ni imel nobenega klinično pomembnega vpliva na srčno frekvenco.

Losartan je enako učinkovit pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo moškega in ženskega spola, tako mlajših (mlajših od 65 let) kot starejših.

Študija LIFE

Študija Zdravljenje z losartanom za zmanjšanje končnih opazovanih dogodkov pri bolnikih s hipertenzijo (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*, LIFE) je bila randomizirana trojno slepa študija nadzorovana s primerjalnim zdravilom. Vključevala je 9193 bolnikov s hipertenzijo, starih od 55 do 80 let, s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG-jem. Bolnike so randomizirali tako, da so enkrat na dan dobivali 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če ciljnega krvnega tlaka (< 140/90 mm Hg) niso dosegli, so najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so, če je bilo potrebno, odmerek losartana ali atenolola povečali na 100 mg enkrat na dan. Da bi dosegli ciljni krvni tlak, so, če je bilo potrebno, dodali še druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali beta zaviralcev.

Spremljanje je trajalo povprečno 4,8 leta.

Primarni opazovani dogodek sta predstavljali srčno-žilna boleznost in smrtnost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je v obeh skupinah pomembno znižal na podobno raven. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek zmanjšalo za 13 % ($p = 0,021$; 95-odstotni interval zaupanja /IZ/ 0,77–0,98). To so prisodili predvsem zmanjšanju pojavnosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ($p = 0,001$; 95-odstotni IZ 0,63–0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bili pomembno različni.

Rasa

V študiji LIFE je bilo pri bolnikih črne rase, zdravljenih z losartanom, tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek, to je srčno-žilni dogodek (npr. srčni infarkt, smrt zaradi srčno-žilnega vzroka), in zlasti možgansko kap večje kot pri bolnikih črne rase, zdravljenih z atenololom. Zato rezultati glede srčno-žilne boleznosti in smrtnosti iz študije LIFE za losartan v primerjavi z atenololom ne veljajo za bolnike črne rase s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata.

Študija RENAAL

Študija Zmanjšanje števila opazovanih dogodkov z antagonistom angiotenzina II losartanom pri od

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

inzulina neodvisni sladkorni bolezn (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan, RENAAL) je bila kontrolirana klinična študija. Potekala je po vsem svetu in zajela 1513 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo, s hipertenzijo ali brez nje. 751 bolnikov se je zdravilo z losartanom. Namen študije je bil poleg koristi za znižanje krvnega tlaka pokazati še zaščitni učinek losartana na ledvice.

Bolnike s proteinurijo in vrednostjo kreatinina v serumu od 1,3 do 3 mg/dl so randomizirali tako, da so dobivali 50 mg losartana enkrat na dan (odmerek so po potrebi titrirali, da so dosegli odziv krvnega tlaka) ali placebo; poleg tega so bolniki iz obeh skupin dobivali običajna antihipertenzivna zdravila razen zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II.

Raziskovalci so dobili navodila, naj titrirajo odmerek do 100 mg preiskovanega zdravila enkrat na dan, če je potrebno. Na podlagi tega je 72 % bolnikov večino časa dobivalo odmerek po 100 mg enkrat na dan. Bolniki iz obeh skupin so po potrebi lahko dobivali druga antihipertenzivna zdravila (diuretike, zaviralce kalcijevih kanalčkov, zaviralce alfa in beta receptorjev ter antihipertenzive z delovanjem na centralni živčni sistem). Bolnike so spremljali do 4,6 leta (povprečno 3,4 leta).

Primarni opazovani dogodek v študiji je bil sestavljeni opazovani dogodek podvojitve kreatinina v serumu, končne ledvične odpovedi (potreba po dializi ali presaditvi) ali smrt.

Rezultati so pokazali, da je bilo pri zdravljenju z losartanom (327 dogodkov) v primerjavi s placebom (359 dogodkov) tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek (v številu bolnikov, ki so doživeli primarni sestavljeni opazovani dogodek) manjše za 16,1 % ($p = 0,022$). V skupini, ki se je zdravila z losartanom, se je pomembno zmanjšalo tveganje za naslednje posamezne komponente primarnega opazovanega dogodka in njihove kombinacije: 25,3-odstotno zmanjšanje tveganja za podvojitve kreatinina v serumu ($p = 0,006$); 28,6-odstotno zmanjšanje tveganja za končno ledvično odpoved ($p = 0,002$), 19,9-odstotno zmanjšanje tveganja za končno ledvično odpoved ali smrt ($p = 0,009$), 21-odstotno zmanjšanje tveganja za podvojitve kreatinina v serumu ali končno ledvično odpoved ($p = 0,010$).

Stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov se med skupinama ni pomembno razlikovala. V tej študiji so bolniki losartan na splošno dobro prenašali, na kar kaže podobno število prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov kot pri placebu.

Študija HEAAL

Študija HEAAL (*Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) je bila nadzorovana klinična študija, izvedena po celem svetu pri 3.834 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

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

je prejela 150 mg.

Študiji ELITE I in ELITE II

V študiji ELITE, ki je trajala 48 tednov in je vključevala 722 bolnikov s srčnim popuščanjem (NYHA razred II–IV), niso opazili nobenih razlik v dolgoročni spremembi ledvičnega delovanja kot primarnem opazovanem dogodku med bolniki, ki so prejeli losartan, in bolniki, ki so prejeli kaptopril. Opazanje iz študije ELITE, da je losartan v primerjavi s kaptoprilom zmanjšal tveganje za smrt, v naslednji študiji ELITE II, ki je opisana v nadaljevanju, ni bilo potrjeno.

V študiji ELITE II so 50 mg losartana enkrat na dan (začetni odmerek 12,5 mg, povečan na 25 mg, nato na 50 mg enkrat na dan) primerjali s 50 mg kaptoprila trikrat na dan (začetni odmerek 12,5 mg, povečan na 25 mg in nato na 50 mg trikrat na dan). Primarni opazovani dogodek v tej prospektivni študiji je bila stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

V tej študiji so 3152 bolnikov s srčnim popuščanjem (NYHA, razred II–IV) spremljali skoraj dve leti (mediana: 1,5 leta), da bi ugotovili, ali je losartan v primerjavi s kaptoprilom boljši za zmanjševanje skupne smrtnosti. Primarni opazovani dogodek ni pokazal nobene statistično pomembne razlike med losartanom in kaptoprilom v zmanjšanju stopnje umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

V obeh s primerjalnim zdravilom (ne s placebom) primerjanih kliničnih študijah pri bolnikih s srčnim popuščanjem so bolniki losartan veliko bolje prenašali kot kaptopril, kar so določili na podlagi pomembno manjšega deleža prekinitvev zdravljenja zaradi neželenih učinkov in pomembno manjšo pojavnostjo kašlja.

Povečano stopnjo umrljivosti so opazili v majhni podskupini bolnikov iz študije ELITE II (22 % vseh bolnikov s srčnim popuščanjem), ki so na začetku jemali beta zaviralce.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem 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 opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev 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 blokatorjem 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 skupina bolnikov

Pediatrična hipertenzija

Antihipertenzivni učinek losartana so dokazali v klinični študiji, ki je zajela 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov, starih od 6 do 16 let, s telesno maso več kot 20 kg in hitrostjo glomerulne

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

filtracije več kot 30 ml/min/1,73 m². Bolniki, ki so tehtali od več kot 20 kg do manj kot 50 kg, so jemali bodisi 2,5, 25 ali 50 mg losartana na dan, bolniki, ki so tehtali več kot 50 kg, pa so jemali bodisi 5, 50 ali 100 mg losartana na dan. Po treh tednih se je pri jemanju losartana enkrat na dan krvni tlak v času, ko je učinek zdravila najmanjši, zmanjšal v skladu z odmerkom.

Na splošno so opazili odziv na odmerek. Razlika v odzivu med skupinama z majhnim in srednjim odmerkom je bila zelo očitna (1. obdobje: -6,2 mm Hg v primerjavi z -11,65 mm Hg) in manjša kot med skupinama s srednjim in velikim odmerkom (1. obdobje: -11,65 mm Hg v primerjavi z -12,21 mm Hg).

Najmanjša preskušana odmerka, 2,5 mg in 5 mg, ki ustrezata povprečnima dnevniima odmerkoma 0,07 mg/kg, nista imela dosledne antihipertenzivne učinkovitosti.

Ti rezultati so bili potrjeni po treh tednih v drugem obdobju študije, v kateri so bolnike randomizirali tako, da so nadaljevali zdravljenje z losartanom ali pa prejeli placebo. Razlika v zvišanju krvnega tlaka v času, ko je učinek zdravila najmanjši, je bila v primerjavi s placebom večja v skupini s srednjim odmerkom (srednji odmerek 6,70 mm Hg, večji odmerek 5,38 mm Hg). Zvišanje diastoličnega krvnega tlaka tik pred naslednjim odmerkom je bilo enako pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z losartanom, a z najmanjšim odmerkom v obeh skupinah. To ponovno nakazuje, da najmanjši odmerek v obeh skupinah ni imel pomembnega antihipertenzivnega učinka.

Dolgoročni učinki losartana na rast, puberteto in splošni razvoj niso bili proučeni. Prav tako niso dokazali dolgoročne učinkovitosti antihipertenzivnega zdravljenja z losartanom v otroštvu na zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti zaradi srčno-žilnih vzrokov.

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 med beljakovinami in kreatininom v urinu $\geq 0,3$. Hipertenzivne bolnike (stare od 6 do 18 let) so randomizirali tako, da so dobivali losartan (n = 30) ali amlodipin (n = 30). Normotenzivne bolnike (stare 1 leto do 18 let) so randomizirali tako, da so dobivali losartan (n = 122) ali placebo (n = 124). Losartan so dajali v odmerkih od 0,7 do 1,4 mg/kg (do največjega odmerka 100 mg na dan), amlodipin pa v odmerkih od 0,05 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 ali 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). Padeč sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka je bil večji v skupini, ki je prejela losartan (-5,5/-3,8 mm Hg), v primerjavi s skupino, ki je prejela amlodipin (-0,1/+0,8 mm Hg). Pri normotenzivnih otrocih, ki so prejeli losartan, so opazili majhno znižanje krvnega tlaka (-3,7/-3,4 mm Hg) v primerjavi s placebom. Med zmanjšanjem proteinurije in krvnim tlakom niso opazili nobene pomembne povezave, vendar pa je možno, da je padeč krvnega tlaka povzročil 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 0,30 do 4,42 mg/kg/dan losartana in 0,02 do 1,13

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 preseženi.

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 glomerulne 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/1,73 m²). 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/1,73 m²).

Odrpto klinično preskušanje za ugotavljanje optimalnega odmerka so izvedli, da bi preučili varnost in učinkovitost losartana pri pediatričnih bolnikih s hipertenzijo, starih od 6 mesecev do 6 let. 101 bolnika so randomizirali v eno od treh odprtih skupin z različnimi začetnimi odmerki losartana: z nizkim odmerkom 0,1 mg/kg/dan (N=33), s srednjim odmerkom 0,3 mg/kg/dan (N=34) ali z visokim odmerkom 0,7 mg/kg/dan (N=34). 27 od teh bolnikov je bilo dojenčkov, ki spadajo v skupino otrok, starih od 6 mesecev do 23 mesecev. Preskušano zdravilo so v 3., 6. in 9. tednu titrirali na naslednjo višino odmerka pri bolnikih, ki niso dosegli željenega krvnega tlaka in še niso prejeli maksimalnega odmerka (1,4 mg/kg/dan, ki ne presega 100 mg/dan) losartana.

Od 99 bolnikov, zdravljenih s preskušanim zdravilom, so 90 (90,9 %) bolnikov vključili v nadaljevalno študijo z nadaljnjimi pregledi na vsake 3 mesece. Povprečno zdravljenje je trajalo 264 dni.

Povprečno znižanje krvnega tlaka od začetne vrednosti je bilo podobno pri vseh zdravljenih skupinah (razlika v sistoličnem krvnem tlaku od začetka preskušanja do 3. tedna je znašala -7,3 mmHg v skupini, ki je prejela nizke odmerke, -7,6 mmHg v skupini, ki je prejela srednje odmerke in -6,7 mmHg v skupini, ki je prejela visoke odmerke; znižanje diastoličnega krvnega tlaka od začetka preskušanja do 3. tedna je znašalo -8,2 v skupini, ki je prejela nizke odmerke, -5,1 v skupini, ki je prejela srednje odmerke in -6,7 mmHg v skupini, ki je prejela visoke odmerke); statistično značilnega učinka odvisnosti odgovora od višine odmerka za sistolični in diastolični krvni tlak ni bilo.

Otroci s hipertenzijo, stari od 6 mesecev do 6 let, so losartan po 12 tednih zdravljenja, tudi pri odmerkih, visokih 1,4 mg/kg, na splošno dobro prenašali. Celoten varnostni profil med zdravljenimi skupinami je bil primerljiv.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju se losartan dobro absorbira. Večina se ga presnovi pri prvem prehodu, pri tem pa nastanejo aktivni karboksikislinski presnovki in drugi neaktivni presnovki.

Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33-odstotna. Največja srednja koncentracija losartana in njegovega aktivnega presnovka je dosežena po 1 uri oz. po 3 do 4 urah.

Porazdelitev

99 % losartana in njegovega aktivnega presnovka se veže na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov.

Biotransformacija

Približno 14 % intravenskega ali peroralnega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

presnovke. Po peroralnem ali po intravenskem odmerku s ^{14}C označenega losartana je radioaktivnost plazme primarno posledica losartana in njegovega aktivnega presnovka. Minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno 1 % posameznikov, pregledanih v študijah.

Poleg aktivnega presnovka se tvorijo tudi neaktivni presnovki.

Izločanje

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min. Ledvični očistek losartana je 74 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 26 ml/min. Pri peroralni uporabi se v urin izloči približno 4 % odmerka nespremenjenega, približno 6 % odmerka pa v obliki aktivnega presnovka. Pri peroralnih odmerkih do 200 mg losartana sta farmakokinetiki losartana in njegovega aktivnega presnovka linearni.

Po peroralnem zaužitju se plazemski koncentraciji losartana in njegovega aktivnega presnovka polieksponentno zmanjšujeta, pri čemer je razpolovni čas losartana približno 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa 6 do 9 ur. Med odmerjanjem 100 mg enkrat na dan se niti losartan niti njegov aktivni presnovek ne kopičita v plazmi.

K izločanju losartana in njegovih presnovkov prispevata tako izločanje z žolčem kot z urinom. Po peroralnem ali po intravenskem odmerku s ^{14}C označenega losartana se pri človeku približno 35 % oz. 43 % radioaktivnosti izloči v urin, 58 % oz. 50 % pa v blato.

Značilnosti pri bolnikih

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka pri starejših hipertoničnih niso pomembno drugačne kot pri mladih hipertoničnih.

Pri ženskah s hipertenzijo so bile koncentracije losartana v plazmi do dvakrat večje kot pri moških s hipertenzijo, količine aktivnega presnovka v plazmi pa se med moškimi in ženskami niso razlikovale.

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske koncentracije losartana oz. njegovega aktivnega presnovka po peroralnem jemanju 5- oz. 1,7-krat večje kot pri mladih moških prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Plazemske koncentracije losartana se pri bolnikih s kreatininskim očistkom več kot 10 ml/min ne razlikujejo. V primerjavi z bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem je pri bolnikih na hemodializi AUC losartana približno 2-krat večja.

Plazemske koncentracije aktivnega presnovka se pri bolnikih z ledvično okvaro ali bolnikih na hemodializi ne razlikujejo.

S hemodializo ne moremo odstraniti niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka.

Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih

Farmakokinetiko losartana so proučevali pri 50 pediatričnih bolnikih s hipertenzijo, starih od več kot 1 mesec do manj kot 16 let, po peroralni uporabi približno 0,54 do 0,77 mg/kg losartana enkrat na dan (povprečni odmerki).

Rezultati so pokazali, da se iz losartana tvori aktivni presnovek v vseh starostnih skupinah. Rezultati so pokazali, da so farmakokinetični parametri losartana po peroralni aplikaciji pri dojenčkih in malčkih, predšolskih otrocih, šoloobveznih otrocih in mladostnikih približno podobni. Farmakokinetični parametri presnovka so se med različnimi starostnimi skupinami bolj razlikovali. Pri

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

primerjavi predšolskih otrok z mladostniki so te razlike postale statistično značilne. Izpostavljenost pri dojenčkih/malčkih je bila sorazmerno velika.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je uporaba losartana povzročila zmanjšanje števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita, povečanje količine N-sečnine v serumu in občasno zvišanje kreatinina v serumu, zmanjšanje srčne mase (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (lezije sluznice, razjede, erozije, krvavitve). Tako kot druge snovi, ki neposredno vplivajo na reninsko-angiotenzinski sistem, ima tudi losartan neželene učinke na pozni razvoj ploda, kar povzroči smrt ploda in malformacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Losartan Krka 25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

uprašena celuloza
laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza 6 cP (E464)
smukec
propilenglikol
kinolinsko rumeno (E104)
titanov dioksid (E171)

Losartan Krka 50 mg in 100 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

uprašena celuloza
laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza 6 cP (E464)
smukec
propilenglikol
titanov dioksid (E171)

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Losartan Krka 25 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih (Al-PVC/PVDC) po 7, 10, 14 ali 15 tablet v škatli

Losartan Krka 50 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih (Al-PVC/PVDC) po 7, 10, 14 ali 15 tablet v škatli

Losartan Krka 100 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih (Al-PVC/PVDC) po 7, 10, 14 ali 15 tablet v škatli

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00947/001-041

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 12. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 10. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

14. 2. 2024