

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Losartan Generics 50 mg filmsko obložene tablete
Losartan Generics 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Losartan Generics 50 mg tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata.
Ena Losartan Generics 100 mg tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata.

Pomožna snov:

Ena Losartan Generics 50 mg tableta vsebuje 61,00 mg laktoze monohidrata.
Ena Losartan Generics 100 mg tableta vsebuje 122,00 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Losartan Generics 50 mg filmsko obložene tablete:

Bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z zaobljenim robom in z vtisnjeno oznako "LN" in "50" na obeh straneh razdelilne zareze na eni strani in "M" na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena razpolovitvi tablete z namenom lažjega požiranja in ni namenjena delitvi na dva enaka odmerka.

Losartan Generics 100 mg filmsko obložene tablete:

Bele, bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki solze z zaobljenim robom in z vtisnjeno oznako "LN100" na eni strani in "M" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih in otrocih ter mladostnikih, starih od 6 do 18 let.
- Zdravljenje bolezni ledvic pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo $\geq 0,5$ g/dan kot del zdravljenja hipertenzije.
- Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih, kadar zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACE) ni primerno zaradi inkompatibilnosti, *posebej kašlja*, ali kontraindikacije. Bolnikom s srčnim popuščanjem, katerih stanje je stabilno ob jemanju zaviralca ACE, zdravila ne smemo zamenjati s kalijevim losartanatom. Bolniki morajo imeti iztisno frakcijo levega ventrikla ≤ 40 %, biti morajo klinično stabilni ter 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).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

peroralna uporaba

Tablete Losartan Generics je treba pogoltniti cele s kozarcem vode.
Zdravilo Losartan Generics se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Hipertenzija

Običajni začetni in vzdrževalni odmerek zdravila je za večino bolnikov 50 mg enkrat na dan. Največji antihipertenzivni učinek je dosežen 3 do 6 tednov po začetku zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih lahko dodatno korist dosežemo s povečanjem odmerka na 100 mg enkrat na dan (zjutraj).

Kalijev losartanat se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, še posebej z diuretiki (npr. hidroklorotiazidom).

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 lahko povečamo na 100 mg enkrat na dan glede na odziv bolnikovega krvnega tlaka, od prvega meseca po uvedbi zdravljenja dalje. Zdravilo Losartan Generics lahko uporabljamo skupaj z drugimi antihipertenzivi (npr. z diuretiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa ali beta in zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje), pa tudi skupaj z inzulinom in drugimi običajnimi hipoglikemičnimi zdravili (npr. sulfonilsečninami, glitazoni in zaviralci glukozidaze).

Srčno popuščanje

Običajni začetni odmerek pri srčnem popuščanju je 12,5 mg enkrat na dan. Odmerek je običajno treba postopno prilagajati tedensko (to je 12,5 mg na dan, 25 mg na dan, 50 mg na dan, 100 mg na dan, do maksimalnega odmerka 150 mg enkrat na dan), glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.

V kolikor ustreznega odmerka ni mogoče doseči z uporabo kalijevega losartanata, je potrebno uporabiti druga zdravila, ki vsebujejo kalijev losartanat.

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

Običajni začetni odmerek je 50 mg kalijevega losartanata enkrat na dan. Glede na odziv krvnega tlaka je treba dodati majhen odmerek hidroklorotiazida in/ali odmerek kalijevega losartanata povečati na 100 mg enkrat na dan.

Posebne populacije

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 pri bolnikih na hemodializi

Pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih na hemodializi začetnega odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter v anamnezi je potrebno razmisliti o manjšem odmerku. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Zato je uporaba kalijevega losartanata pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Število podatkov o učinkovitosti in varnosti kalijevega losartanata za zdravljenje hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih 6 do 18 let, je omejeno (glejte poglavje 5.1). Prav tako je na voljo omejeno število farmakokinetičnih podatkov pri otrocih s hipertenzijo, starih več kot en mesec (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike, ki tablete lahko pogoltnejo in so težki od 20 – 50 kg, je priporočeni odmerek 25 mg enkrat na dan. (Izjemoma se odmerek lahko poveča do največ 50 mg enkrat na dan). Odmerek je treba prilagajati glede na odziv krvnega tlaka.

Pri bolnikih > 50 kg je običajni odmerek 50 mg enkrat na dan. V izjemnih primerih se odmerek lahko prilagodi do največ 100 mg enkrat na dan. Odmerkov nad 1,4 mg/kg (ali nad 100 mg) na dan pri pediatričnih bolnikih niso študirali.

Uporaba kalijevega losartanata ni priporočljiva, pri:

- otrocih, mlajših od 6 let, saj je število razpoložljivih podatkov za to starostno skupino omejeno.
- otrocih, s hitrostjo glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m², saj ni na voljo nobenih podatkov (glejte tudi poglavje 4.4).
- otrocih z okvaro jeter (glejte tudi poglavje 4.4).

Uporaba pri starejših

Čeprav moramo pri bolnikih, starejših od 75 let, razmisliti o uvedbi zdravila z začetnim odmerkom 25 mg, prilagoditev odmerka pri njih običajno ni potrebna.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavji 4.4 in 6.1)
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Angioedem. Bolnike z angioedemom v anamnezi (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika) je treba pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Hipotenzija in elektrolitsko/tekočinsko neravnovesje

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 zmanjšano količino soli v hrani, diareje ali bruhanja. Pred začetkom zdravljenja z losartanom je treba ta stanja pozdraviti ali pa uporabiti manjši začetni odmerek (glejte poglavje 4.2). To velja tudi za otroke, stare od 6 do 18 let.

Elektrolitsko neravnovesje

Elektrolitska neravnovesja so pogosta pri bolnikih z okvaro ledvic z ali brez sladkorne bolezni in jih je potrebno 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 prejela placebo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pozorno spremljati plazemske koncentracije kalija in očistek kreatinina, zlasti pri bolnikih s srčnim popuščanjem in očistkom kreatinina med 30-50 ml/min. Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo kalij, kalijevih dodatkov in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter losartana ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Glede na farmakokinetične podatke, ki kažejo pomembno zvišanje plazemskih koncentracij losartana pri bolnikih s cirozo jeter, je treba pri bolnikih, ki so kdaj imeli okvaro jeter, razmisliti o manjšem odmerku. Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Zato se losartana pri bolnikih s hudo okvaro jeter ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2). Uporaba losartana ni priporočljiva pri otrocih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Poročali so o spremembah delovanja ledvic, vključno z odpovedjo ledvic, ki so nastale kot posledica zaviranja sistema renin-angiotenzin, še posebej pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno predvsem od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, na primer pri tistih s hudim srčnim popuščanjem ali pri tistih z obstoječimi motnjami delovanja ledvic. Kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo ledvične arterije pri solitarni ledvici poročali tudi o povečanju koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu, te spremembe so lahko reverzibilne po prenehanju zdravljenja. Zdravilo Losartan Generics je torej treba uporabljati previdno pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo ledvične arterije pri solitarni ledvici.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic

Uporaba losartana ni priporočljiva pri otrocih, s hitrostjo glomerulne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, saj ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 4.2).

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

Pokazalo se je, da sočasna uporaba losartana in zaviralcev ACE okvari delovanje ledvic. Zato 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 na zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistema renin-angiotenzin, večinoma na odzovejo. Zato uporaba losartana ni priporočljiva.

Koronarna srčna bolezen in možgansko-žilna bolezen

Kot pri drugih antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčno-žilno ali možgansko-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z okvaro ledvic ali brez nje, tako kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) okvaro ledvic.

Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sočasno hudo okvaro ledvic, pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razreda IV po klasifikaciji NYHA) ter bolnikih s srčnim popuščanjem in simptomatskimi, smrtno nevarnimi srčnimi aritmijami ni dovolj. Zato je treba pri teh skupinah bolnikov kalijev losartanat uporabljati previdno. Kombinacijo losartana in zaviralca adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki imajo stenozo aortne in mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno motnjo za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcije glukoze in galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

Nosečnost

Zdravljenja z losartanom se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim preje preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z losartanom nujno. Po potrditvi 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

Kot so opazili pri zaviralcih encima angiotenzinske konvertaze, so losartan in drugi antagonisti angiotenzina očitno manj učinkoviti za zniževanje krvnega tlaka pri črnski rasi kot pri osebah drugih ras, morda zaradi večje pojavnosti nizkih vrednosti hipertonicov pri črnski rasi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi lahko okrepijo hipotenzivno delovanje losartana. Sočasna uporaba drugih učinkovin, katerih neželeni učinek je lahko hipotenzija (kot so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen in amifostin), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Losartan se presnavlja pretežno s citokromom P450 (CYP) 2C9 v aktivni karboksi-kislinski presnovki. V kliničnem preskušanju so ugotovili, da flukonazol (zaviralec CYP2C9) zmanjšuje izpostavljenost aktivnemu presnovku losartana za približno 50 %. Ugotovili so tudi, da sočasno zdravljenje z losartanom in rifampicinom (induktor presnovnih encimov) vodi do 40 % zmanjšanja plazemske koncentracije aktivnega presnovka, vendar klinična pomembnost tega učinka ni znana. Pri sočasnem zdravljenju s fluvastatinom (šibek zaviralec encima CYP2C9) v izpostavljenosti niso ugotovili nobenih razlik.

Kot pri drugih zdravilih, ki blokirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasna uporaba drugih zdravil, ki zadržujejo kalij v telesu (npr. diuretikov, ki varčujejo kalij: amilorida, triamterena in spironolaktone) ali lahko zvišajo raven kalija (npr. heparin), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba z naštetimi zdravili torej ni priporočljiva.

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnih zvišanjih koncentracije litija v serumu in toksičnosti. O zelo redkih primerih so poročali tudi pri uporabi antagonistov angiotenzina II. Sočasne uporabe litija in losartana se je treba lotiti previdno. Če se ta kombinacija izkaže za nujno, med sočasno uporabo priporočamo spremljanje ravni litija v serumu.

Če se antagonisti angiotenzina II uporabljajo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR-i) (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih in neselektivnimi NSAR-i), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAR-ov lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic, ter poveča količino kalija v serumu, še posebej pri bolnikih z že obstoječim slabim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o spremljanju delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in pozneje v rednih časovnih presledkih.

Sočasno jemanje dveh zaviralcev (npr. kombinacija zaviralca ACE in antagonist receptorja angiotenzin II) naj bo omejeno le na posamezne primere s skrbnim spremljanjem delovanja ledvic. Nekater študije so pokazale, da je pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, odpovedjo srca ali diabetesom s poškodbo organa, sočasno jemanje dveh zaviralcev renin-angiotenzin-aldosteron sistema, povezano z večjo verjetnostjo za pojav hipotenzije, sinkope, hipokaliemije in spremembe delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) v primerjavi z jemanjem ene zdravilne učinkovine z zaviralnim delovanjem na sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba losartana v prvem trimesečju nosečnosti 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 bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II (AIIA-jev), 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 AIIA-jem nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zdravljenju z antagonisti angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti losartanu od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale losartan, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov glede uporabe losartana med dojenjem ni na voljo, zato njegove uporabe ne priporočamo. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, zlasti v obdobju dojenja novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Kljub temu morate med vožnjo ali upravljanjem s stroji upoštevati, da lahko med jemanjem antihipertenzivov občasno nastopita omotica ali zaspanost, še posebej v času uvajanja terapije ali povečevanja odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Losartan so ocenjevali v naslednjih kliničnih študijah:

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

V omenjenih kliničnih preizkušanjih je bil 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1. Pogostnost neželenih učinkov je bila določena na podlagi podatkov iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja

Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov po indikacijah				Ostalo
	hipertenzija	hypertenzivni bolniki s hipertrofijo levega ventrikla	kronično srčno popuščanje	hipertenzija in diabetes tipa 2 z ledvično boleznijo	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					
anemija			pogosti		neznana pogostnost
trombocitopenija					neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema					
preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije, angioedem* in vaskulitis**					redki
Presnovne in prehranske motnje					
hiperkaliemija	pogosti		občasni†	pogosti‡	
hiponatriemija					neznana pogostnost
hipoglikemija				pogosti	
Psihiatrične bolezni					
depresija					neznana pogostnost
Bolezni živčevja					
omotica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
somnolenca	občasni				
glavobol	občasni		občasni		
motnje spanja	občasni				
parestezija			redki		
migrena					neznana pogostnost
disgevizija					neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z montjami labirinta					
vrtoглаvica	pogosti	pogosti			
tinitus					neznana pogostnost
Bolezni srca					
palpitacije	občasni				
angina pectoris	občasni				
sinkopa			redki		
atrijska fibrilacija			redki		
možgansko-žilini dogodek			redki		
Žilne bolezni					
(ortostatska) hipotenzija (vključno z od odmerka-odvisnimi ortostatskimi učinki) ‖	občasni		pogosti	pogosti	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					
dispneja			občasni		
kašelj			občasni		neznana pogostnost
Bolezni prebavil					
bolečine v trebuhu	občasni				
zaprtje	občasni				
diareja			občasni		neznana pogostnost
navzea			občasni		
bruhanje			občasni		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					

pankreatitis					neznana pogostnost
hepatitis					redki
motnje delovanja jeter					neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja					
urtikarija			občasni		neznana pogostnost
pruritus			občasni		neznana pogostnost
izpuščaj	občasni		občasni		neznana pogostnost
fotosensitivnost					neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
mialgija					neznana pogostnost
artralgija					neznana pogostnost
rabdomioliza					neznana pogostnost
Bolezni sečil					
ledvično popuščanje			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				
slabo počutje					neznana pogostnost
Preiskave					
povečane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) §	redki				
zvišane vrednosti sečnine v krvi, kreatinina v serumu in kalija v serumu			pogosti		

* Vključno z otekanjem grla, glotisa, obraza, ustnic, žrela, in/ali jezika (povzročata obstrukcijo dihalnih poti); pri nekaterih od teh bolnikov so v preteklosti poročali o angiedemu v povezavi z jemanjem drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE

**Vključno s Henoch-Schönleinejevo purpuro

|| Posebno pri bolnikih z intravaskularno deplekcijo, npr. pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali pri zdravljenju z velikimi odmerki diuretikov

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

‡ V klinični študiji, izvedeni pri bolnikih z diabetesom tipa 2 z nevropatijo, se je hiperkaliemija >5.5 mmol/l pojavila pri 9.9% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Losartan Generics, ter pri 3.4% bolnikov, zdravljenih s placebom

§ Običajno izzvenijo po prenehanju jemanja zdravila

Naslednji neželeni učinki so se pojavljali pogosteje pri bolnikih, ki so jemali losartan kot placebo (neznana pogostnost): bolečine v hrbtu, infekcije urinarnega trakta, gripi podobni simptomi.

Bolezni sečil:

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

Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov za pediatrične bolnike je podoben tistemu za odrasle bolnike. Podatkov za pediatrične bolnike je malo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

O primerih prevelikega odmerjanja pri ljudeh je na voljo malo podatkov. Najverjetneje bi se preveliko odmerjanje izražalo kot hipotenzija in tahikardija. Zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije se lahko pojavi bradikardija.

Zdravljenje zastrupitve

Če se pojavi simptomatska hipotenzija je potrebno uvesti podporno zdravljenje. Terapevtski ukrepi so odvisni od časa zaužitja zdravila ter od vrste in jakosti simptomov. Prednost ima stabilizacija kardiovaskularnega sistema. Po peroralnem zaužitju zdravila je indicirana uporaba zadostnega odmerka aktivnega oglja, sledi natančno spremljanje vitalnih parametrov ter njihovo zdravljenje po potrebi.

Niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka ni mogoče odstraniti iz telesa s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Losartan je sintetičen peroralni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tipa AT₁). Angiotenzin II, ki je močan vazokonstriktor, je poglavitni aktivni hormon sistema renin-angiotenzin in pomemben dejavnik v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na receptor AT₁, ki ga najdemo v mnogih tkivih (npr. v gladkem mišičju ožilja, v nadledvični žlezi ter v ledvicah in srcu), in ima več pomembnih bioloških učinkov, na primer vazokonstrikcijo in sproščanje aldosterona. Angiotenzin II tudi spodbuja proliferacijo gladkih mišičnih celic.

Losartan selektivno blokira receptorje AT₁. *In vitro* ter tudi *in vivo* tako losartan kot njegov farmakološko aktiven karboksi-kislinski presnovek E-3174 blokirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov vir oziroma na pot sinteze.

Losartan nima agonističnega učinka in ne blokira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, ki so pomembni za uravnavanje delovanja srčno-žilnega sistema. Poleg tega losartan tudi ne zavira encima ACE (kininaza II), ki razgrajuje bradikinin, zato ne pride do okrepitev neželenih učinkov, posredovanih z bradikininom.

Med dajanjem losartana odsotnost negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečano aktivnost renina v plazmi (PAR), to pa povzroči zvečanje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub temu se ohranja antihipertenzivna aktivnost zdravila in supresija koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po ukinitvi terapije z losartanom so se vrednosti plazemske aktivnosti renina in angiotenzina II povrnile na začetne vrednosti že v treh dneh.

Losartan kot tudi njegov glavni aktivni presnovek imata veliko večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Aktivni presnovek losartana je kar 10 do 40-krat bolj aktiven od samega losartana, merjeno na osnovi mase.

Študije hipertenzije

V nadzorovanih 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 zaužitju odmerka 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 70 do 80 % učinka, ki so ga opazili 5 do 6 ur po odmerku.

Prekinitev jemanja losartana pri bolnikih s hipertenzijo ni povzročila nenadnega povratnega dviga krvnega tlaka (rebound). Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka losartan ni imel nobenega klinično pomembnega vpliva na frekvenco srca.

Losartan je enako učinkovit pri moških kot pri ženskah ter pri mlajših bolnikih (starih manj od 65 let) kot pri starejših bolnikih s hipertenzijo.

Študija LIFE

Študija z naslovom Intervencija z losartanom za zmanjšanje opazovanega dogodka pri bolnikih s hipertenzijo (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension – LIFE*) je bila randomizirana, trojno slepa, z zdravilno učinkovino nadzorovana študija. Vključevala je 9193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, z EKG-jem potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so naključno razdelili v skupine 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 v terapijo najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so, če je bilo potrebno, povečali odmerek losartana ali atenolola na 100 mg enkrat na dan. Za doseg ciljnega krvnega tlaka so, če je bilo potrebno, dodali še druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Spremljanje bolnikov je povprečno trajalo 4,8 let.

Primarni opazovani dogodek sta predstavljali srčno-žilna obolevnost in umrljivost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pogostnosti 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 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % interval zaupanja 0,77 - 0,98). To so pripisali predvsem zmanjšanju pogostnosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je zmanjšalo tveganje za možgansko kap v primerjavi z atenololom za 25 % ($p = 0,001$, 95 % interval zaupanja 0,63 - 0,89). Pogostnost smrti zaradi srčno-žilnih zapletov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bila pomembno različna.

Rasa

V študiji LIFE so imeli bolniki črne rase, zdravljeni z losartanom, večje tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek, to je srčno-žilni zaplet (npr. srčni infarkt, smrt zaradi srčno-žilne bolezni) in še posebej za možgansko kap, kot pa bolniki, ki so se zdravili z atenololom. Izsledki študije LIFE glede primerjave zdravljenja z losartanom in atenololom kar zadeva srčno-žilno obolevnost oziroma umrljivost torej ne veljajo za bolnike črne rase s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata.

Študija RENAAL

Študija z naslovom Zmanjšanje opazovanih dogodkov pri NIDDM z antagonistom receptorjev za angiotenzin II losartanom (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan – RENAAL*) je bila nadzorovana klinična študija. Potekala je po vsem svetu in zajela 1513 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo, s hipertenzijo ali brez nje. V tej študiji so z losartanom zdravili 751 bolnikov.

Cilj študije je bil poleg koristi za znižanje krvnega tlaka dokazati zaščitni učinek losartana na ledvice. Bolnike s proteinurijo in vrednostjo kreatinina v serumu 1,3 do 3,0 mg/dl so naključno razdelili v skupini tako, da so dobivali losartan 50 mg enkrat na dan, po potrebi s postopnim prilagajanjem odmerka, da bi dosegli želeni odziv krvnega tlaka, ali placebo ob običajni osnovni antihipertenzivni terapiji, z izjemo zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzina II.

Raziskovalci so dobili navodila, naj odmerek preiskovanega zdravila postopno prilagajajo do 100 mg na dan, če je potrebno. Na podlagi tega je 72 % bolnikov večino časa prejemale odmerek 100 mg enkrat na dan. Bolniki iz obeh skupin so po potrebi lahko dobivali druga antihipertenzivna zdravila (diuretike, kalcijeve antagoniste, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa in beta ter antihipertenzive z delovanjem na centralni živčni sistem). Bolnike so spremljali do 4,6 let (v povprečju 3,4 leta). Primarni opazovani dogodek študije je bil sestavljen iz zadnjega stadija odpovedi ledvic s podvojitvijo vrednosti kreatinina v serumu (potreba po dializi ali transplantaciji ledvice) oziroma smrti bolnika.

Izsledki študije so pokazali, da je zdravljenje z losartanom (327 dogodkov) v primerjavi s placebom (359 dogodkov) vodilo do zmanjšanja tveganja za 16,1 % ($p = 0,022$) kar zadeva število bolnikov, ki so dosegli primarni sestavljeni opazovani dogodek. Za naslednje posamezne in sestavljene komponente primarnega opazovanega dogodka so izsledki študije pokazali bistveno zmanjšanje tveganja v skupini, zdravljeni z losartanom: zmanjšanje tveganja za podvojitve vrednosti kreatinina v serumu za 25,3 % ($p = 0,006$); zmanjšanje tveganja za končni stadij odpovedi ledvic za 28,6 % ($p = 0,002$); zmanjšanje tveganja za končni stadij odpovedi ledvic ali smrt bolnika za 19,9 % ($p = 0,009$); zmanjšanje tveganja za podvojitve vrednosti kreatinina v serumu ali končni stadij odpovedi ledvic za 21,0 % ($p = 0,01$).

Stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov pa se med obema vrstama zdravljenja ni bistveno razlikovala. V tej študiji so bolniki na splošno losartan dobro prenašali, kar je pokazala tudi pogostnost ukinitve terapije zaradi neželenih dogodkov, saj je bila ta podobna kot v skupini, ki je prejela placebo.

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 od 18 do 98 let, s srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV), ki zdravljenja z zaviralci ACE niso prenašali. Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupini tako, da so enkrat prejeli 50 mg ali 150 mg losartana na dan, 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. Okvara ledvic, 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

V 48-tedenski študiji ELITE pri 722 bolnikih s srčnim popuščanjem (razreda II-IV po klasifikaciji NYHA) niso opazili razlik med bolniki, zdravljenimi z losartanom, in tistimi, ki so jemali kaptopril, glede primarnega opazovanega dogodka, ki je bil dolgoročna sprememba delovanja ledvic. Kasneje opravljena študija ELITE II, ki je opisana v nadaljevanju, ni potrdila opažanj iz študije ELITE I, da je v primerjavi s kaptoprilom, losartan zmanjšal tveganje za umrljivost bolnikov.

V študiji ELITE II so primerjali jemanje losartana 50 mg enkrat na dan (z začetnim odmerkom 12,5 mg, povečanim na 25 mg in potem še na 50 mg enkrat na dan) z jemanjem kaptoprila 50 mg trikrat na dan (z začetnim odmerkom 12,5 mg, povečanim na 25 mg in potem še na 50 mg trikrat na dan).

Primarni opazovani dogodek te prospektivne študije je bila stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

V tej študiji so 3152 bolnikov s srčnim popuščanjem (razreda II-IV po klasifikaciji NYHA) spremljali skoraj dve leti (mediana vrednost 1,5 let), z namenom ugotoviti, ali je pri zmanjševanju umrljivosti zaradi vseh vzrokov losartan boljši od kaptoprila. Primarni opazovani dogodek te študije ni pokazal nikakršne statistično pomembne razlike med losartanom in kaptoprilom pri zmanjševanju umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

V obeh kliničnih študijah, nadzorovanih s primerjalno učinkovino (in ne s placebom), pri bolnikih s srčnim popuščanjem so ti bolniki bolje prenašali kalijev losartanat kot kaptopril, kar so ugotovili na osnovi bistveno manjše stopnje ukinitve terapije zaradi neželenih učinkov in bistveno manjše pogostnosti kašlja.

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

Pediatrična populacija

Pediatrična hipertenzija

Antihipertenzivni učinek losartana so dokazali v klinični študiji, ki je zajela 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov, starih 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 do < 50 kg, so prejeli bodisi 2,5, 25 ali 50 mg losartana na dan, bolniki, ki so tehtali > 50 kg, pa so prejeli bodisi 5, 50 ali 100 mg losartana na dan. Po treh tednih se je pri uporabi losartana enkrat na dan krvni tlak v času, ko je učinek zdravila najnižji, zmanjšal skladno z odmerkom.

Na splošno so opazili odziv na odmerek. Razlika v odzivu na odmerek med skupinama z majhnim in srednjim odmerkom je bila zelo očitna (obdobje I: -6,2 mm Hg proti -11,65 mm Hg), in je bila med skupinama s srednjim in velikim odmerkom (obdobje I: -11,65 mm Hg proti -12,21 mm Hg) manjša. Najmanjša preskušana odmerka, 2,5 mg in 5 mg, ki ustrezata povprečnima odmerkoma 0,07 mg/kg na dan, nista imela dosledne antihipertenzivne učinkovitosti.

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

Dolgoročnih učinkov losartana na rast, puberteto in splošen razvoj niso preučevali. Dolgoročne učinkovitosti antihipertenzivnega zdravljenja z losartanom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti zaradi srčno-žilnih zapletov prav tako niso dokazali.

Učinek losartana na proteinurijo so ovrednotili v 12-tedenski s placebo 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 od 6 do 18 let) so naključno razdelili tako, da so dobivali losartan (n = 30) ali amlodipin (n = 30). Normotenzivne bolnike (stare od 1 do 18 let) so naključno razdelili v skupini 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 % IZ - 22,2; 14,1). Padec 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 placebo. 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. Dolgoročnih učinkov na zmanjšanje proteinurije pri otrocih niso preučevali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se losartan dobro absorbira in se pri prvem prehodu skozi jetra presnovi do aktivnega karboksi-kislinskega presnovka in do drugih, neaktivnih presnovkov. Sistemska biološka

uporabnost losartana je približno 33 %. Najvišja srednja koncentracija losartana oz. njegovega aktivnega presnovka je dosežena po 1 oz. 3 do 4 urah.

Porazdelitev

Losartan in njegov aktivni presnovek sta ≥ 99 % vezana na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Porazdelitveni volumen losartana znaša 34 litrov.

Biotransformacija

Približno 14 % intravenskega ali peroralnega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Po peroralni in intravenski uporabi s C^{14} označenega losartana lahko izmerjeno količino radioaktivnosti v plazmi pripišemo predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu presnovku. Minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno 1 % posameznikov v študijah.

Poleg aktivnega presnovka nastajajo tudi neaktivni presnovki.

Izločanje

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, plazemski očistek njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min. Ledvični očistek losartana je približno 74 ml/min, ledvični očistek njegovega aktivnega presnovka pa 26 ml/min. Pri peroralni uporabi losartana se s sečem izloči približno 4 % odmerka v nespremenjeni obliki, približno 6 % odmerka pa v obliki njegovega aktivnega presnovka. Farmakokinetiki losartana in njegovega aktivnega presnovka sta linearni za peroralne odmerke losartana do 200 mg.

Po peroralni uporabi plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka padajo polieksponentno, pri čemer je končni razpolovni čas losartana približno 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa 6 do 9 ur. Pri enkrat dnevnem odmerjanju 100 mg se niti losartan niti njegov aktivni presnovek v plazmi ne kopičita pomembno.

K izločanju losartana in njegovih presnovkov prispevata tako izločanje z žolčem kot izločanje skozi ledvice. Po peroralnem/intravenskem odmerku s C^{14} označenega losartana pri človeku najdemo približno 35 % / 43 % radioaktivnosti v seču in 58 % / 50 % pa v blatu.

Značilnosti pri bolnikih

Pri starejših bolnikih s hipertenzijo se plazemska raven losartana in njegovega aktivnega presnovka ne razlikujeta bistveno od njunih plazemskih koncentracij pri mlajših bolnikih s hipertenzijo.

Pri ženskah s hipertenzijo je plazemska koncentracija losartana do dvakrat višja kot pri moških s hipertenzijo, medtem ko se plazemska koncentracija njegovega aktivnega presnovka ne razlikuje med ženskami in moškimi.

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske ravni losartana po peroralni uporabi 5-krat višje kot pri mlajših moških prostovoljcih, plazemske koncentracije njegovega aktivnega presnovka pa so bile 1,7-krat višje kot pri mlajših moških prostovoljcih (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Plazemske koncentracije losartana se pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 10 ml/min ne razlikujejo. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic je pri bolnikih na hemodializi pa je vrednost AUC losartana približno 2-krat večja.

Plazemske koncentracije aktivnega presnovka losartana se pri bolnikih z okvaro ledvic oziroma pri bolnikih na hemodializi ne razlikujejo.

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

Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih

Farmakokinetiko losartana so preučevali pri 50 pediatričnih bolnikih s hipertenzijo, starih > 1 mesec do < 16 let, po enkrat dnevni peroralni uporabi približno 0,54 do 0,77 mg/kg losartana (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 uporabi pri dojenčkih in malčkih, predšolskih otrocih, šoloobveznih otrocih in mladostnikih približno podobni. Farmakokinetični parametri presnovka so se med različnimi starostnimi skupinami bolj razlikovali. Pri primerjavi predšolskih otrok z mladostniki so te razlike postale statistično značilne. Izpostavljenost pri dojenčkih/malčkih je bila sorazmerno visoka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenosti zdravila ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti zdravila pri večkratnik odmerkih je uporaba losartana povzročila zmanjšanje eritrocitnih parametrov (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita), zvišanje vrednosti N-sečnine v serumu in občasno zvišanje vrednosti kreatinina v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (lezije na sluznici, razjede, erozije, krvavitve). Tako kot druge snovi, ki neposredno vplivajo na sistem renin-angiotenzin, ima tudi losartan neželene učinke na pozni razvoj ploda, kar povzroči smrt ploda in malformacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
predgeliran koruzni škrob

Filmska obloga:

hidroksipropilceluloza
hipromeloza
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti
Po prvem odprtju: 100 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila pred in po odprtju niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete Losartan Generics so na voljo v:

Pretisnih omotih iz belega neprozornega PVC filma na eni strani in toplotno zavarjeno aluminijevo folijo na drugi strani.

Belih neprozornih HDPE vsebnikih: HDPE vsebnik s širokim vratom ter na vrhu toplotno zavarjeno zaščitno folijo in z belo neprozorno polipropilensko (PP) navojno zaporko.

Velikosti pakiranj:

- pretisni omoti: 7, 10, 14, 21, 28, 30, 38, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet
- plastični vsebniki: 500 in 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Limited, Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

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

5363-I-2381/11 (50 mg)

5363-I-2382/11 (100 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

21.12.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.02.2013