

## 1. IME ZDRAVILA

**Tarnasol 12,5 mg filmsko** obložene tablete

**Tarnasol 50 mg filmsko** obložene tablete

**Tarnasol 100 mg filmsko** obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Tarnasol 12,5 mg tableta vsebuje 12,5 mg kalijevega losartanata.

Ena Tarnasol 50 mg tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata.

Ena Tarnasol 100 mg tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Tarnasol 12,5 mg tableta

vsebuje 25,27 mg laktoze monohidrata. in druge pomožne snovi.

Tarnasol 50 mg tableta

vsebuje 25,50 mg laktoze monohidrata in druge pomožne snovi.

Tarnasol 100 mg tableta

vsebuje 51,00 mg laktoze monohidrata in druge pomožne snovi.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tarnasol 12,5 mg tableta

Okrogle, modre, filmsko obložene tablete.

Tarnasol 50 mg tableta

Okrogle, bele, filmsko obložene tablete.

Tarnasol 100 mg tableta

Okrogle, bele, filmsko obložene tablete.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih ter otrocih in mladostnikih, starih 6 – 18 let..
- Zdravljenje bolezni ledvic 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 angiotenzinske konvertaze (ACE) ne velja za primerno zaradi inkompatibilnosti, posebno kašlja, ali kontraindikacije. Bolnikom s srčnim popuščanjem, katerih stanje je stabilno ob jemanju zaviralca ACE, zdravila ne smemo zamenjati z losartanom. Bolniki morajo imeti iztisno frakcijo levega prekata  $\leq 40$  % in morajo biti 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

#### Hipertenzija

Pri večini bolnikov je običajni začetni in vzdrževalni odmerek 50 mg enkrat dnevno. Največji antihipertenzivni učinek se doseže 3–6 tednov po začetku zdravljenja. Nekaterim bolnikom lahko dodatno pomaga povečanje odmerka na 100 mg enkrat dnevno (zjutraj). Zdravilo Tarnasol se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, še posebej z diuretiki (npr. hidroklorotiazidom) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

#### Bolniki s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo > 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. Zdravilo Tarnasol se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (npr. diuretiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, alfa ali beta zaviralci ter antihipertenzivi z delovanjem na centralni živčni sistem) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1) pa tudi z insulinom in drugimi običajnimi antidiabetičnimi zdravili (npr. sulfonilsečnine, glitazoni in zaviralci glukozidaze)

#### Srčno popuščanje

Običajni začetni odmerek zdravila Tarnasol pri bolnikih s srčnim popuščanjem je 12,5 mg enkrat na dan. Odmerek se običajno povečuje v tedenskih intervalih (tj. 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 je 50 mg zdravila Tarnasol enkrat na dan. Glede na odziv krvnega tlaka je treba dodati majhen odmerek hidroklorotiazida in/ali odmerek zdravila Tarnasol povečati na 100 mg enkrat na dan.

#### Posebne skupine bolnikov

##### 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 ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi

Pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

##### Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Pri bolnikih, ki so kdaj imeli okvaro jeter, je treba razmisliti o manjšem odmerku. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter nimamo. Zato je uporaba losartana pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Pediatrična populacija

##### Od 6 mesecev do manj kot 6 let

Varnost in učinkovitost pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 6 let, nista bili dokazani. Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov, opisanih v poglavjih 5.1 in 5.2, priporočil o odmerjanju ne moremo podati.

#### Od 6 let do 18 let

Za bolnike, ki tablete lahko pogoltnejo in so težki od 20 – 50 kg, je priporočeni odmerek 25 mg enkrat 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.

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

Uporabe losartana ne priporočamo 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  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ker ni na voljo nobenih podatkov (glejte tudi poglavje 4.4).

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

#### Uporaba pri starejših bolnikih

Za bolnike, starejše od 75 let, je treba razmisliti o začetku zdravljenja s 25 mg odmerkom, vendar pa prilagoditev odmerjanja pri starejših običajno ni potrebna.

#### Način uporabe

Tablete losartana je treba zaužiti s kozarcem vode.

Zdravilo Tarnasol se lahko zaužije s hrano ali brez nje.

### **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 okvara jeter.

Sočasna uporaba zdravila Tarnasol in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 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 koncentracijo 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 pozdraviti ali pa uporabiti manjši začetni odmerek (glejte poglavje 4.2). To velja tudi za otroke od 6. do 18. leta starosti.

### Elektrolitsko neravnovesje

Pri bolnikih z okvaro ledvic, s sladkorno boleznijo ali brez nje, so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je treba zdraviti. V klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo je bila pojavnost hiperkaliemije večja v skupini, ki je prejela zdravilo z losartanom, kot v skupini, ki je prejela placebo (glejte poglavje 4.8). Zato je potrebno skrbno spremljati plazemske koncentracije kalija ter kreatininski očistek, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom 30-50 ml/min.

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

### Okvara jeter

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

Losartan tudi ni priporočljiv za uporabo pri otrocih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

### Okvara ledvične funkcije

Kot posledico inhibicije sistema renin-angiotenzin so poročali o spremembah ledvične funkcije, vključno z ledvično odpovedjo (še posebej pri bolnikih, katerih ledvična funkcija je odvisna od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kot so bolniki s hudo srčno insuficienco ali že obstoječo ledvično disfunkcijo). Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so o zvišanju sečnine v krvi in zvišanju kreatinina v serumu poročali tudi pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice. Te spremembe ledvične funkcije so po ukinitvi zdravljenja lahko reverzibilne. Losartan je treba pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice uporabljati previdno.

### Uporaba pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvične funkcije

Losartana ne priporočamo za uporabo pri otrocih, ki imajo hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ker ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 4.2).

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

Pokazalo se je, da sočasna uporaba losartana in zaviralcev ACE okvari ledvice. Zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glej poglavje 4.5).

### Presaditev ledvice

Izkušnje pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni.

### Primarni hiperaldosteronizem

Pri bolnikih s primarnim hiperaldosteronizmom večinoma ne pride do odziva na antihipertenzivna zdravila, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, zato uporaba losartana ni priporočljiva.

### 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, z okvaro ledvic ali brez, obstaja, tako kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) ledvično okvaro. Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sočasno hudo okvaro ledvic, pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (NYHA razred IV) ter bolnikih s srčnim popuščanjem in simptomatsko življenjsko nevarno srčno aritmijo ni dovolj. Zato je treba losartan pri teh skupinah bolnikov uporabljati previdno. Kombinacijo losartana in beta zaviralca je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

#### Zožanje aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost indicirana pri bolnikih, ki imajo zožitev aortne ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

#### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonist 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, antagonist 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 antagonist 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, ne smejo jemati tega zdravila.

#### Nosečnost

Losartana ne smemo začeti jemati med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je potrebno zdravljenje z losartanom nemudoma prekiniti in začeti alternativno zdravljenje, če je to primerno. (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 antagonist angiotenzina pri bolnikih črne rase očitno manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka kot pri drugih rasah, verjetno zaradi večje pojavnosti nizkih vrednosti renina pri črnski hipertenzivni populaciji.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek losartana. Sočasna uporaba z drugimi snovmi, ki imajo lahko hipotenzijo za neželeni učinek (kot so triciklični antidepressivi, antipsihotiki, baklofen in amifostin), lahko poveča tveganje hipotenzije.

Losartan presnavlja predvsem citokrom P450 (CYP) 2C9 v aktivni karboksikislinski presnovek. V kliničnem preizkušanju 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 kalij, amilorida, triamterena, spironolaktona) ali lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnih zvišanih koncentracij litija v serumu in toksičnosti. O zelo redkih primerih so poročali tudi pri antagonistih angiotenzina II. Pri sočasnem jemanju 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 protivnetnimi zdravili (NSAIDs- Non-selective anti-inflammatory drug) (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih in neselektivnimi NSAIDs) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAIDs lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, ter poveča koncentracijo 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 kontroli delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in občasno tekom zdravljenja.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonisti 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 zmanjšajo koncentracijo aktivnega metabolita losartana, kar lahko zmanjša terapevtski učinek. Uživanju grenivkinega soka se je treba med jemanjem tablet losartana izogibati.

#### **4.6 Plodnost 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 mogoče izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II (AIIRAs), lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti in začeti alternativno zdravljenje, če je to primerno.

Znano je, da izpostavljenost AIIRAs v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pri ljudeh lahko povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela

zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija). (glejte 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

Informacij o uporabi losartana med dojenjem ni, zato njegova uporaba med dojenjem ni priporočljiva. Uporabiti je treba zdravljenje z zdravilom z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju s stroji 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**

Klinične študije losartana so dale naslednje rezultate:

- v nadzorovanih kliničnih študijah > 3000 odraslih bolnikov, starih 18 let in več, z esencialno hipertenzijo
- v nadzorovanih kliničnih študijah 177 hipertenzivnih otrok in mladostnikov, starih od 6 do 16 let
- v nadzorovanih kliničnih študijah > 9000 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, s hipertrofijo levega ventrikla (glejte študijo LIFE v poglavju 5.1)
- v nadzorovanih kliničnih študijah > 7700 odraslih bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem (glejte študije ELITE I, ELITE II in HEAAL v poglavju 5.1)
- v nadzorovanih kliničnih študijah > 1500 bolnikov, starih 31 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 in proteinurijo (glejte študijo RENAAL v poglavju 5.1)

V teh kliničnih študijah je bil najpogostejši neželeni učinek omotica.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjo konvencijo: 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 (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	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>					
anemija			pogosti		neznana pogostnost
trombocitopenija					neznana pogostnost

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	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>					
preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije, angioedem* in vaskulitis**					redki
<b>Psihiatrične motnje</b>					
depresija					neznana pogostnost
<b>Bolezni živčevja</b>					
omotica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
zaspanost	občasni				
glavobol	občasni		občasni		
motnje spanja	občasni				
parestezija			redki		
migrena					neznana pogostnost
disgevizija					neznana pogostnost
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>					
vertoglavica	pogosti	pogosti			
tinitus					neznana pogostnost
<b>Srčne bolezni</b>					
palpitacije	občasni				
angina pektoris	občasni				
sinkopa			redki		
atrijska fibrilacija			redki		
možganskožilni dogodek			redki		
<b>Žilne bolezni</b>					
(ortostatska) hipotenzija (vključno z ortostatskimi učinki, odvisnimi od odmerka) <sup>  </sup>	občasni		pogosti	pogosti	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>					
dispneja			občasni		
kašelj			občasni		neznana pogostnost
<b>Bolezni prebavil</b>					
bolečina v trebuhu	občasni				
zaprtje	občasni				
diareja			občasni		neznana pogostnost
navzea			občasni		
bruhanje			občasni		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>					
pankreatitis					neznana pogostnost
hepatitis					redki
nenormalno delovanje jeter					neznana pogostnost
<b>Bolezni kože in podkožja</b>					
urtikarija			občasni		neznana pogostnost



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	
srbenje			občasni		neznana pogostnost
izpuščaj	občasni		občasni		neznana pogostnost
fotosenzitivnost					neznana pogostnost
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>					
mialgija					neznana pogostnost
artralgija					neznana pogostnost
rabdomioliza					neznana pogostnost
<b>Bolezni sečil</b>					
ledvična okvara			pogosti		
ledvična odpoved			pogosti		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>					
erektilna disfunkcija / impotenca					neznana pogostnost
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>					
astenija	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
utrujenost	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
edem	občasni				
splošno slabo počutje					neznana pogostnost
<b>Preiskave</b>					
hiperkaliemija	pogosti		občasni <sup>†</sup>	pogosti <sup>‡</sup>	
zvišane vrednosti alaninaminotransferaze (ALT) <sup>§</sup>	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.

<sup>†</sup> Pogosto pri bolnikih, ki so namesto 50 mg jemali 150 mg losartana.

<sup>‡</sup> 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.

<sup>§</sup> 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 posledico 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

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### *Simptomi zastrupitve*

Zaenkrat je malo izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh. Pri prevelikem odmerjanju bi najbolj verjetno lahko pričakovali hipotenzijo in tahikardijo. Bradikardija se lahko pojavi zaradi stimulacije parasimpatika (vagusa).

#### *Zdravljenje zastrupitve*

Če se pojavi simptomatična hipotenzija, je potrebno začeti s podpornim zdravljenjem.

Ukrepiti je treba glede na čas, ki preteče od zaužitja zdravila, in glede na vrsto ter izrazitost simptomov. Najbolj pomembno je poskrbeti za stabilizacijo krvnega obtoka. Po peroralnem vnosu zdravila je indicirano dajanje zadostnega odmerka aktivnega oglja. Pozneje je potrebno spremljati vitalne znake. Če je potrebno, se vitalni parametri zdravijo.

Niti losartana niti njegovega aktivnega metabolita ni mogoče odstraniti s hemodializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, oznaka ATC: C09CA01

Losartan je sintetični peroralno učinkovit antagonist angiotenzina II (tipa AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin/angiotenzin in pomemben faktor v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT<sub>1</sub> receptorje, ki se nahajajo v mnogih tkivih (npr. gladkih mišicah žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu), in sproži več

pomembnih bioloških učinkov, vključno z vazokonstrikcijo in s sproščanjem aldosterona. Angiotenzin II pospešuje tudi proliferacijo celic gladkih mišic.

Losartan selektivno blokira AT1 receptor. *In vitro* in *in vivo* losartan in njegov farmakološko aktivni karboksikislinski presnovek E-3174 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 kanalčkov, pomembnih za srčnožilno regulacijo. Nadalje, 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 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 (v isti količini).

### 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 - 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 70-80 % učinka, ki so ga opazili 5-6 ur po odmerku.

Prekinitve 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 frekvenco srca.

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

### Študija LIFE

Študija LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*; Zdravljenje z losartanom za zmanjšanje končnih opazovanih dogodkov pri bolnikih s hipertenzijo) je bila randomizirana, trojno slepa študija s primerjalnim zdravilom. Vključevala je 9.193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, z EKG-jem potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so randomizirali tako, da so enkrat na dan dobivali ali 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če ciljnega krvnega tlaka (< 140/90 mmHg) niso dosegli, so 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 zairalcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali beta zaviralcev.

Spremljanje je povprečno trajalo 4,8 let.

Primarni opazovani dogodek sta predstavljali srčno-žilna obolevnost in smrtnost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je pomembno znižal v obeh skupinah 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-odstotni interval zaupanja 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 interval zaupanja 0,63-0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bili pomembno različni.

#### *Rasa*

V študiji LIFE so imeli bolniki črne rase, zdravljeni z losartanom, večje tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek, t.j. srčno-žilni dogodek (npr. srčni infarkt, smrt zaradi srčno-žilnega vzroka) in možganska kap, kot pa bolniki črne rase, zdravljeni z atenololom. Zato rezultati glede srčnožilne obolevnosti/smrtosti iz študije LIFE za losartan v primerjavi z atenololom ne veljajo za bolnike črne rase s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata.

#### Študija RENAAL

Študija RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*; Zmanjšanje števila opazovanih dogodkov z antagonistom angiotenzina II losartanom pri od insulina neodvisni sladkorni bolezni) je bila kontrolirana klinična študija. Potekala je po vsem svetu in zajela 1.513 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 kalijevega losartanata na ledvice. Bolnike s proteinurijo in vrednostjo kreatinina v serumu 1,3–3,0 mg/dl so randomizirali tako, da so dobivali losartan 50 mg enkrat na dan (po potrebi so odmerek 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 odmerek preiskovanega zdravila titrirajo do 100 mg enkrat na dan, če je potrebno. Na podlagi tega je 72 % bolnikov večino časa dobivalo odmerek 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 let (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 % zmanjšanje tveganja za podvojitve kreatinina v serumu ( $p = 0,006$ ); 28,6 % zmanjšanje tveganja za končno ledvično odpoved ( $p = 0,002$ ), 19,9 % zmanjšanje tveganja za končno ledvično odpoved ali smrt ( $p = 0,009$ ), 21,0 % zmanjšanje tveganja za podvojitve kreatinina v serumu ali končno ledvično odpoved ( $p = 0,010$ ). Celokupna smrtnost 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 odpoved srca. Zdravljenje s 150 mg losartana je zmanjšalo tveganje za hospitalizacijo zaradi odpovedovanja srca za 13,5 % v primerjavi s 50 mg losartana ( $p=0,025$  95-odstotni interval zaupanja 0,76-0,98). Delež vseh smrti (ne glede na vzrok) se v obeh skupinah ni pomembno razlikoval. Ledvična okvara, hipotenzija in hiperkaliemija so bile pogostejše v skupini, ki je prejela 150 mg, kot v skupini, ki je prejela 50 mg, vendar pa ti neželeni učinki niso vodili do pomembno več prekinitev zdravljenja v skupini, ki je prejela 150 mg.

#### Študiji ELITE I in ELITE II

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 ledvične funkcije kot primarnem opazovanem dogodku med bolniki, ki so prejeli losartan, in bolniki, ki so prejeli kaptopril. Opažanje iz študije ELITE I, 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 losartan 50 mg enkrat na dan (začetni odmerek 12,5 mg, povečan na 25 mg, nato 50 mg enkrat na dan) primerjali s kaptoprilom 50 mg trikrat na dan (začetni odmerek 12,5 mg, povečan na 25 mg in nato 50 mg trikrat na dan). Primarni opazovani dogodek v tej prospektivni študiji je bila celokupna smrtnost.

V tej študiji so 3.152 bolnikov s srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV) spremljali skoraj dve leti (povprečno 1,5 let) z namenom ugotoviti, ali je losartan v primerjavi s kaptoprilom boljši za zniževanje skupne smrtnosti. Primarni opazovani dogodek ni pokazal nobene statistično pomembne razlike med losartanom in kaptoprilom v zmanjšanju celokupne smrtnosti.

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

#### Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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 srčnožilne ali možganskožilne 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 srčnožilnih izidov in umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili povečano 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.

V študiji ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) so preučevali koristi dodajanja aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, srčnožilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene učinke. Srčnožilna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, številčno pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi neželeni učinki in resni neželeni učinki, ki so jih v študiji zanimali (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic), so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

### **Pediatrična populacija**

#### **Pediatrična hipertenzija**

Antihipertenzivni učinek zdravila Tarnasol 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 m<sup>2</sup> (0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>). 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 dnevno krvni tlak v času, ko je učinek zdravila najnižji, zmanjšal v skladu 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 mmHg proti -11,65 mmHg), razlika med skupinama s srednjim in velikim odmerkom (obdobje I: -11,65 mmHg proti -12,21 mmHg) pa je bila manjša. Najmanjša preizkušana odmerka, 2,5 mg in 5 mg, ki ustrezata povprečnima dnevnima 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 povečanju krvnega tlaka v času, ko je učinek zdravila najmanjši, v primerjavi s placebom je bila največja v skupini s srednjim odmerkom (6,70 mmHg srednji odmerek, 5,38 mmHg 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.

Dolgoročni učinki losartana na rast, puberteto in splošen razvoj niso bili preučevani. Dolgoročne učinkovitosti antihipertenzivnega zdravljenja z losartanom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti zaradi srčnožilnih vzrokov prav tako ni bila dokazana.

Učinek losartana na proteinurijo so ovrednotili v 12-tedenski s placebom in z zdravilno učinkovino (amlodipinom) nadzorovani klinični študiji pri hipertenzivnih (N=60) in normotenzivnih (N=246) otrocih s proteinurijo. Proteinurija je bila opredeljena z razmerjem beljakovine/kreatinin v urinu  $\geq 0,3$ . Hipertenzivne bolnike (stare 6 do 18 let) so randomizirali tako, da so dobivali bodisi losartan (n=30) ali amlodipin (n=30). Normotenzivne bolnike (stare 1 do 18 let) so randomizirali tako, da so dobivali bodisi 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 pri bolnikih, ki so prejeli losartan, prišlo do statistično pomembnega zmanjšanja proteinurije, in sicer za 36 % glede na izhodiščno vrednost, v skupini, ki je prejela placebo/amlodipin pa do povečanja proteinurije za 1 % ( $p \leq 0,001$ ). Pri bolnikih s hipertenzijo, ki so prejeli losartan, se je proteinurija zmanjšala za 41,5 % (95-odstotni IZ -29,9; -51,1), v skupini, ki je prejela amlodipin pa povečala za 2,4 % (95-odstotni IZ -22,2; 14,1). Padec sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka je bil večji v skupini, ki je prejela losartan (-5,5/-3,8 mmHg) v primerjavi s skupino, ki je prejela amlodipin (-0,1/+0,8 mmHg). Pri normotenzivnih otrocih, ki so prejeli losartan, so opazili majhno znižanje krvnega tlaka (-3,7/-3,4 mmHg) v primerjavi s placebom. Med zmanjšanjem proteinurije in krvnim tlakom niso opazili nobene pomembne povezave, vendar pa je možno, da je bil padec krvnega tlaka deloma odgovoren za zmanjšanje proteinurije v skupini, zdravljeni z losartanom.

Dolgoročne učinke losartana pri otrocih s proteinurijo so preučevali do 3 leta v odprti podaljšani fazi za ocenitev varnosti iste študije, v kateri so bili k sodelovanju povabljeni vsi bolniki, ki so zaključili z 12- tedensko osnovno študijo. Skupno je v odprto podaljšano fazo študije za ocenitev varnosti vstopilo 268 bolnikov in bilo ponovno randomiziranih tako, da so prejeli losartan (N=134) ali enalapril (N=134), 109 bolnikov pa so spremljali še  $\geq 3$  leta (vnaprej določen čas zaključka pri  $\geq 100$  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 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 m<sup>2</sup>). 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 m<sup>2</sup>).

Odprto 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 losartana (1,4 mg/kg/dan, ki ne presega 100 mg/dan).

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 peroralnem zaužitju se losartan dobro absorbira in je podvržen presnovi prvega prehoda, kjer nastajajo aktivni karboksikislinski presnovek in drugi neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33 %. Povprečna najvišja koncentracija losartana in njegovega aktivnega presnovka je dosežena po 1 oz. 3-4 urah.

### Porazdelitev

Tako losartan kot njegov aktivni presnovek sta v  $\geq 99$  % vezana na plazemske proteine, predvsem na albumin. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov.

### Biotransformacija

Približno 14 % intravenskega ali peroralnega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Radioaktivnost plazme po peroralni in intravenski aplikaciji s  $^{14}\text{C}$  označenega losartana pripisujemo predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu presnovku. Minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno enem odstotku posameznikov v študijah.

Poleg aktivnega presnovka nastajajo tudi neaktivni presnovki.

### Izločanje

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min. Renalni očistek losartana je 74 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 26 ml/min. Po peroralnem odmerku losartana se približno 4 % zaužitega odmerka izloči v urin nespremenjenega, približno 6 % zaužitega odmerka pa v obliki aktivnega presnovka. Farmakokinetiki losartana in njegovega aktivnega presnovka sta linearni za peroralne odmerke kalijevega losartanata do 200 mg.

Po peroralnem zaužitju plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka padajo poliekspONENTNO, pri čemer je končni razpolovni čas losartana približno 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa 6-9 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 preko ledvic. Po peroralnem/intravenskem odmerku s  $^{14}\text{C}$  označenega losartana pri človeku najdemo približno 35 % / 43 % radioaktivnosti v urinu, 58 % / 50 % pa v blatu.

### Značilnosti pri bolnikih

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

Pri ženskah s hipertenzijo so bile koncentracije losartana v plazmi do dvakrat višje kot pri moških s hipertenzijo, koncentracije 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 peroralni aplikaciji 5- oz. 1,7-krat višje od tistih pri mladih moških prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).



Plazemske koncentracije losartana se pri bolnikih s kreatininskim očistkom nad 10 ml/min ne razlikujejo. V primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo je pri bolnikih na hemodializi AUC losartana približno 2-krat večja.

Plazemske koncentracije aktivnega presnovka se pri bolnikih z okvaro ledvic ali 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 farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih je uporaba losartana povzročila zmanjšanje števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita, povečanje koncentracije N-sečnine v serumu in občasno povečanje koncentracije kreatinina v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (poškodbe, razjede, erozije in krvavitve sluznice). 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**

mikrokristalna celuloza (E460)  
laktoza monohidrat  
predgelirani koruzni škrob  
magnezijev stearat (E470b)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
hipromeloza (E464)

Tarnasol 12,5 mg, 50 mg oz. 100 mg tablete vsebujejo kalij v naslednjih količinah: 1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) oz. 8,48 mg (0,216 mEq).

Tarnasol 12,5 mg tablete vsebujejo tudi titanov dioksid (E171), briljantno modro FCF (E 133).

Tarnasol 50 mg tablete vsebujejo tudi titanov dioksid (E171).

Tarnasol 100 mg tablete vsebujejo tudi titanov dioksid (E171).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

12,5 mg: 36 mesecev

50/100 mg: 36 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tarnasol 12,5 mg - PVC/PE/PVDC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v pakiranjih po 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 112, 210 ali 280 tablet. HDPE plastenka s PP navojno zaporko z integriranim sušilnim sredstvom iz silikagela v pakiranjih po 105 ali 110 tablet.

Tarnasol 50 mg - PVC/PE/PVDC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v pakiranjih po 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 112, 210 ali 280 tablet.

HDPE plastenka s PP navojno zaporko z integriranim sušilnim sredstvom iz silikagela v pakiranjih po 105, 110, 112 in 120 tablet.

Tarnasol 100 mg - PVC/PE/PVDC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v pakiranjih po 7, 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112, 210 ali 280 tablet.

HDPE plastenka s PP navojno zaporko z integriranim sušilnim sredstvom iz silikagela v pakiranjih po 105 ali 110 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Laboratorios LICONSA, S. A.

C/ Dulcinea, s/n

28805, Alcalá de Henares

Madrid, ŠPANIJA

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

H/10/01495/001-048

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 1. 6. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 12. 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 9. 2022