

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Losartan TEVA 50 mg in 100 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta Losartan TEVA vsebuje 50 mg oziroma 100 mg losartana v obliki kalijeve soli.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 50 mg tableta vsebuje 9 mg laktoze monohidrata.

Ena 100 mg tableta vsebuje 18 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

**50 mg:** Bele, ovalne, blago izbočene filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »50« na eni strani in razdelilno zarezo na drugi.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

**100 mg:** Bele, ovalne, blago izbočene filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »100« na eni strani in razdelilno zarezo na drugi.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije.
- Zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo  $\geq 0,5$  g/dan kot del zdravljenja hipertenzije.
- 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*

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

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

##### *Pediatrična populacija*

Podatki o učinkovitosti in varnosti zdravljenja hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Dosegljivi farmakokinetični podatki pri otrocih, starejših od 1 meseca, so omejeni (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek pri bolnikih, ki lahko pogoltnejo tableto in imajo telesno maso od 20 do 50 kg, je 25 mg enkrat dnevno. Odmerek se lahko izjemoma poveča do največjega priporočenega odmerka 50 mg enkrat dnevno. Odmerek je potrebno prilagoditi vrednostim krvnega tlaka.

Običajni odmerek pri bolnikih s telesno maso nad 50 kg je 50 mg enkrat dnevno. Odmerek se lahko izjemoma poveča do največjega priporočenega odmerka 100 mg enkrat dnevno. Odmerkov, večjih od 1,4 mg/kg (ali večjih od 100 mg) dnevno, pri otrocih in mladostnikih niso preučevali.

Uporaba losartana pri otrocih, mlajših od 6 let, se ne priporoča, saj so podatki za to skupino otrok omejeni.

Uporaba losartana pri otrocih s stopnjo glomerulne filtracije pod 30 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>, se ne priporoča, saj podatkov za to skupino bolnikov ni (glejte poglavje 4.4).

Uporaba losartana pri otrocih z okvaro jeter se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

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

Običajni začetni odmerek je 50 mg enkrat na dan. Odmerek je mogoče povečati na 100 mg enkrat na dan glede na odziv bolnikovega krvnega tlaka, od prvega meseca po uvedbi zdravljenja dalje. Zdravilo Losartan Teva lahko uporabljamo skupaj z drugimi antihipertenzivi (npr. z diuretiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci receptorjev alfa ali beta in zdravili, ki delujejo na osrednje žilčevje), pa tudi skupaj z inzulinom in drugimi običajnimi hipoglikemičnimi zdravili (npr. sulfonilsečninami, glitazoni in zaviralci glukozidaze).

#### *Zmanjšanje tveganja za možgansko kap pri bolnikih s hipertenzijo s hipertrofijo levega prekata*

Običajni začetni odmerek zdravila je 50 mg losartana enkrat na dan. Mogoče je dodati tudi nizek odmerek hidroklorotiazida in/ali povečati odmerek losartana na 100 mg enkrat na dan, glede na krvni tlak.

#### *Uporaba zdravila pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom*

Pri zelo majhnem odstotku bolnikov, ki imajo zmanjšan intravaskularni volumen (npr. pri tistih, ki se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov) je priporočen začetni odmerek 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

#### *Uporaba zdravila pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih na hemodializi*

Pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi ni potrebna nikakršna prilagoditev odmerka na začetku zdravljenja.

#### *Uporaba zdravila pri bolnikih z okvaro jeter*

Pri bolnikih z jetrno okvaro v anamnezi je potrebno razmisliti o uporabi nižjega odmerka zdravila. Ni izkušenj zdravljenja bolnikov s hudo jetrno okvaro. Uporaba losartana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Uporaba pri starejših bolnikih*

Čeprav je potrebno pri bolnikih, starejših od 75 let, razmisliti o zdravljenju z začetnim odmerkom 25 mg, prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ponavadi ni potrebna.

#### Način uporabe

Zdravilo Losartan Teva je potrebno vzeti s kozarcem vode.

Zdravilo Losartan Teva se lahko jemlje z ali brez hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

Huda jetrna okvara.

Sočasna uporaba zdravila Losartan TEVA 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 z angioedemom v anamnezi (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika) je potrebno pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

##### *Hipotenzija in motnje ravnotežja elektrolitov/tekočin*

Pri bolnikih z zmanjšanjem intravaskularnega volumna in/ali vrednosti natrija zaradi intenzivne diuretične terapije, omejitve soli v prehrani, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, še posebej po prvem odmerku zdravila in po povečanju odmerka. Tovrstne motnje je potrebno odpraviti še pred uporabo losartana ali pa uporabiti manjši začetni odmerek zdravila (glejte poglavje 4.2). To velja tudi za otroke, stare od 6 do 18 let.

##### *Motnje ravnovesja elektrolitov*

Motnje ravnovesja elektrolitov so pogoste pri bolnikih z ledvično okvaro z ali brez sladkorne bolezni in jih je potrebno zdraviti. V klinični študiji, opravljeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nefropatijo, je bila incidenca hiperkaliemije večja v skupini, zdravljeni z losartanom, kot pri skupini, ki je prejela placebo (glejte poglavje 4.8). Zato je potrebno natančno spremljati plazemske koncentracije kalija in kreatinina, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in plazemskim očistkom kreatinina od 30 do 50 ml/min.

Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija in soli, ki vsebujejo kalij, se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

##### *Jetrna okvara*

Na podlagi farmakokinetičnih podatkov, ki kažejo na bistveno povečane plazemske koncentracije losartana pri bolnikih s cirozo jeter, je potrebno razmisliti o uporabi manjšega odmerka zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro v anamnezi. Ni izkušenj z zdravljenjem bolnikov s hudo jetrno okvaro z losartanom. Zdravila se zato ne sme predpisovati bolnikom s hudo jetrno okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Uporaba losartana pri otrocih z okvaro jeter se ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

##### *Ledvična okvara*

Poročali so o spremembah delovanja ledvic, vključno z ledvično odpovedjo, ki so nastale kot posledica zavore sistema renin-angiotenzin-aldosteron (še posebej pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno predvsem od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kot 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 v ledvičnem delovanju so ob prekinitvi zdravljenja lahko reverzibilne. Losartan je torej potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo ledvične arterije pri solitarni ledvici.

##### *Uporaba pri otrocih in mladostnikih z okvaro ledvic*

Uporaba losartana pri otrocih s stopnjo glomerulne filtracije pod 30 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>, se ne priporoča, saj podatkov za to skupino bolnikov ni (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z losartanom je potrebno redno spremljati delovanje ledvic, saj se lahko le to poslabša. To velja še zlasti v primeru, ko se losartan uporablja ob pridruženih stanjih (vročina, dehidracija), ki lahko okvari delovanje ledvic.

Kaže, da lahko sočasna uporaba losartana in ACE zaviralcev okvari delovanje ledvic. Sočasna uporaba se zato ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

### *Presaditev ledvice*

Ni izkušenj z zdravljenjem bolnikov, ki so imeli pred kratkim presaditev ledvice.

### *Primarni aldosteronizem*

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se običajno ne odzovejo na antihipertenzive, ki delujejo na podlagi zavore sistema renin-angiotenzin. Uporabe losartana se zato ne priporoča.

### *Koronarna srčna bolezen in cerebrovaskularne bolezni*

Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčnožilno ali možganskožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

### *Srčno popuščanje*

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, z ali brez ledvične okvare, obstaja kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, tveganje za nastanek hude arterijske hipotenzije in (pogosto akutne) ledvične okvare.

Ni zadostnih izkušenj z uporabo losartana pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem in sočasno hudo ledvično okvaro, pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razreda IV po klasifikaciji NYHA) ter pri bolnikih s srčnim popuščanjem in simptomatskimi, smrtno nevarnimi srčnimi aritmijami. Zato je treba losartan pri teh skupinah bolnikov previdno uporabljati. Kombinacijo losartana in beta zaviralca je treba previdno uporabljati (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 Losartan Teva filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redkimi dednimi motnjami galaktozne intolerance, laponske oblike pomanjkanja laktaze ali malabsorpcije glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### *Nosečnost*

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

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

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

### *Druga opozorila in previdnostni ukrepi*

Kot so opazili pri zaviralcih encima angiotenzinske konvertaze, so losartan in drugi antagonisti angiotenzina očitno manj učinkoviti za zniževanje krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri osebah drugih ras, morda zaradi večje prevalence nizke koncentracije renina pri bolnikih črne rase, ki imajo hipertenzijo.

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

Drugi antihipertenzivi lahko okrepijo hipotenzivno delovanje losartana. Sočasna uporaba z drugimi učinkovinami, katerih neželeni učinek je lahko zniževanje krvnega tlaka (npr. triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen, amifostin), lahko zveča tveganje za hipotenzijo.

Losartan se presnovi pretežno s citokromom P450 (CYP) 2C9 do aktivnega karboksikislinskega presnovka. V klinični študiji so ugotovili, da flukonazol (zaviralec CYP2C9) zmanjša izpostavljenost aktivnemu presnovku za približno 50 %. Ugotovili so, da sočasno zdravljenje z losartanom in rifampicinom (induktor presnovnih encimov) vodi do 40 % zmanjšanja plazemske koncentracije aktivnega presnovka. Klinična pomembnost tega učinka ni znana. Pri sočasnem zdravljenju s fluvastatinom (šibak zaviralec encima CYP2C9) niso opazili nikakršnih razlik glede izpostavljenosti losartanu.

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo angiotenzin II oziroma njegove učinke, lahko sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki zadržujejo kalij (npr. diuretiki, ki varčujejo s kalijem: amilorid, triamteren in spironolakton) ali ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko vodi do povečanja serumske koncentracije kalija. Sočasna uporaba z losartanom zato ni priporočljiva.

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

Pri sočasni uporabi antagonistov angiotenzina II z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi nesteroidnimi antirevmatiki) lahko pride do oslabitve antihipertenzivnega učinka zdravila.

Pri bolnikih z obstoječimi motnjami delovanja ledvic lahko sočasna uporaba nesteroidnih antirevmatikov (npr. indometacina), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, vodi do poslabšanja delovanja ledvic. Te spremembe delovanja ledvic pa so lahko reverzibilne po ukinitvi terapije. Poročali so o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in njegove toksičnosti med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE. Poročali so tudi o zelo redkih tovrstnih primerih pri uporabi antagonistov receptorjev za angiotenzin II. Pri sočasni uporabi litija in losartana je potrebna previdnost. Če je uporaba te kombinacije nujna, je med sočasno uporabo priporočljivo skrbno spremljanje serumske koncentracije litija.

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

## **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 možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II (AIIA-jev), lahko podobno tveganje obstaja tudi za druga zdravila. 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 antagonistom angiotenzina II (AIIA-ji) nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z losartanu takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II (AIIA-jem) v drugem in tretjem trimesečju

nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (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 poglavje 4.3 in 4.4).

#### *Dojenje*

Podatkov o uporabi losartana med nosečnostjo ni, zato se njegova uporaba ne priporoča. Priporočajo se alternativne metode zdravljenja s potrjeno večjo varnostjo med dojenjem, še zlasti ob dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

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

Študije o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Vendar pa je potrebno med vožnjo ali upravljanjem s stroji upoštevati, da lahko med jemanjem antihipertenzivov občasno nastopi omotica ali zaspanost, še posebej v času uvajanja terapije ali povečevanja odmerka.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Losartan so ocenili v naslednjih kliničnih študijah:

- v nadzorovanem kliničnem preskušanju pri > 3000 odraslih, starih 18 let in več, za zdravljenje esencialne hipertenzije,
- v nadzorovanem kliničnem preskušanju pri 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let,
- v nadzorovanem kliničnem preskušanju pri > 9000 odraslih, starih od 55 do 80 let, s hipertrofijo levega prekata (glejte študijo LIFE, poglavje 5.1),
- v nadzorovanem kliničnem preskušanju pri > 7700 odraslih s kroničnim popuščanjem srca (glejte študije ELITE I, ELITE II in HEAAL, poglavje 5.1),
- v nadzorovanem kliničnem preskušanju pri > 1500 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 31 let ali več, s proteinurijo (glejte študijo RENAAL, poglavje 5.1).

V teh kliničnih preskušanjih je bil najpogostejši neželeni učinek omotica.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov, ki so bili opaženi v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejemali placebo in pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju prihoda zdravila na trg.

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov, glede na indikacijo				Drugo
	Hipertenzija	Hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega ventrikla	Kronično srčno popuščanje	Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>					
anemija			pogosti		neznana pogostnost
trombocitopenija					neznana pogostnost

<b>Bolezni imunskega sistema</b>					
preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije, angioedem* in vaskulitis**					redki
hiperkaliemija					
<b>Psihiatrične motnje</b>					
depresija					neznana pogostnost
<b>Bolezni živčevja</b>					
vertoglavica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
zaspanost	občasni				
glavoboli	občasni		občasni		
motne spanja	občasni				
spremenjena občutljivost - parestezija			redki		
migrene					neznana pogostnost
disgevizija					neznana pogostnost
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>					
vertoglavica	pogosti	pogosti			
tinitus					neznana pogostnost
<b>Srčne bolezni</b>					
palpitacija	občasni				
angina pectoris	občasni				
sinkopa			redki		
atrijska fibrilacija			redki		
cerebrovaskularni dogodek			redki		
<b>Žilne bolezni</b>					
(ortostatska) hipotenzija (vključno z ortostatskimi efekti odmerka) †	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		
navzeja			občasni		
bruhanje			občasni		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>					
pankreatitis					neznana pogostnost
hepatitis					redki
motnje delovanja jeter					neznana pogostnost
<b>Bolezni kože in podkožja</b>					
urtikarija			občasni		neznana

					pogostnost
pruitus			občasni		neznana pogostnost
izpuščaj	občasni		občasni		neznana pogostnost
občutljivost na svetlobo					neznana pogostnost
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>					
mialgija					neznana pogostnost
artralgija					neznana pogostnost
rabdomioliza					neznana pogostnost
<b>Bolezni sečil</b>					
okvara ledvic			pogosti		
odpoved ledvic			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				
Občutek slabosti					neznana pogostnost
<b>Preiskave</b>					
hiperkaliemija	pogosti		občasni <sup>†</sup>	pogosti <sup>‡</sup>	
povišana raven alanin-aminotransferaze (ALT) <sup>§</sup>	redki				
povišanje ravni sečnine v krvi ter kreatinina in kalija v serumu			pogosti		
hiponatriemija					neznana pogostnost
hipoglikemija				pogosti	

\*vključno z otekanjem grla, glotisa, obraza, ustnic, poziralnika in/ali jezika (povzroča prehodnost dihalnih poti); pri nekaterih bolnikih so poročali o angioedemih pri zdravljenju z drugimi zdravili, vključno z ACE inhibitorji

\*\*vključno z Henoch-Schönlein purpuro

‖ Še zlasti pri bolnikih z intravaskularno izčrpanostjo, kot na primer bolniki z hudim napredovanim srčnim popuščanjem ali pri bolnikih zdravljenjih z velikimi odmerki diuretikov.

<sup>†</sup>Pogosti pri bolnikih, ki so prejeli 150 mg losartana namesto 50 mg

<sup>‡</sup> Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nevtropenijo so v kliničnih študijah poročali, da se je pri 9,9 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Losartan Teva pojavila hiperkaliemija > 5,5 mmol/l in pri 3,4 % bolnikih, ki so prejeli placebo.

<sup>§</sup> Motnja je običajno izginila ob prekinitvi zdravljenja

Naslednji neželeni učinki so se pojavili pogosto pri bolnikih, ki so prejeli placebo (neznana pogostnost): bolečina v hrbtu, vnetje sečil in simptomi podobni gripi.

#### Bolezni sečil



Zaradi zavore delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron so pri ogroženih bolnikih poročali o spremembah delovanja ledvic, vključno z ledvično odpovedjo. Te spremembe delovanja ledvic so lahko reverzibilne po ukinitvi terapije (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Kaže, da je profil neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podoben kot pri odraslih. Podatki pri otrocih in mladostnikih so omejeni.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### *Simptomi zastrupitve*

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh so na voljo samo omejeni podatki. Najverjetnejša znaka prevelikega odmerka bi bila hipotenzija in tahikardija; zaradi stimulacije parasimpatičnega živčevja (vagusa) bi se lahko pojavila bradikardija.

#### *Zdravljenje zastrupitve*

Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti podporno zdravljenje. Terapevtski ukrepi so odvisni od časa, ko je bilo zdravilo zaužito ter od vrste in jakosti simptomov. Primarni ukrep mora biti stabilizacija srca in ožilja. Po peroralnem zaužitju zdravila je indicirana uporaba zadostnega odmerka aktivnega oglja. Za tem je potrebno natančno spremljanje vitalnih parametrov. Le-te je treba po potrebi korigirati. Losartana in 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:* C09C A01

#### Mehanizem delovanja

Losartan je sintetičen peroralni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tipa AT1). Angiotenzin II je močan vazokonstriktor in 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, 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* in *in vivo* tako losartan kot njegov farmakološko aktiven karboksikislinski presnovek E-3174 zavirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov vir oziroma na pot sinteze.

Losartan nima agonističnega delovanja in ne zavira receptorjev za druge hormone ali ionskih kanalčkov, ki so pomembni za uravnavanje delovanja srčnožilnega sistema. Poleg tega losartan ne zavira encima ACE (kininaza II), ki razgrajuje bradikinin. Zaradi tega tudi ne pride do okrepitev neželenih učinkov, posredovanih z bradikininom.

Med uporabo losartana, odprava negativne povratne zanke angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečanje plazemske aktivnosti renina (PAR). Povečanja plazemske aktivnosti renina pa

vodi do povečanja plazemske koncentracije angiotenzina II. Kljub tem povečanjem 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.

Tako losartan kot 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.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Študije hipertenzije*

V nadzorovanih kliničnih študijah so z dajanjem losartana enkrat na dan pri bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo dosegli statistično pomembno zmanjšanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Merjenje krvnega tlaka 24 ur po zaužitju odmerka glede na rezultate meritev 5 do 6 ur po zaužitju odmerka je dokazalo zmanjšanje krvnega tlaka v času 24 ur. Naravni diurnalni ritem nihanja krvnega tlaka je ostal ohranjen. Zmanjšanje krvnega tlaka ob koncu odmerjanja zdravila je znašalo 70 do 80 % učinka, izmerjenega 5 do 6 ur po odmerku.

Ukinitve zdravljenja z losartanom pri bolnikih s hipertenzijo ni povzročilo naglega povečanja krvnega tlaka (povratnega učinka). Kljub znatnemu zmanjšanju krvnega tlaka losartan ni imel nikakršnih klinično pomembnih učinkov na stopnjo srčnega utripa.

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

#### *Študija LIFE*

Študija »Intervencija z losartanom za zmanjšanje končnega rezultata pri bolnikih s hipertenzijo« (LIFE – Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) je bila randomizirana, trojno slepa in aktivno nadzorovana študija, ki je bila opravljena pri 9.193 bolnikih s hipertenzijo, starih od 55 do 80 let, ki so imeli elektrokardiografsko potrjeno hipertrofijo levega ventrikla. Te bolnike so naključno razporedili v dve skupini, in sicer tiste, ki so prejemale losartan 50 mg enkrat na dan, in tiste, ki so prejemale atenolol 50 mg enkrat na dan. Če želeni krvni tlak ni bil dosežen (< 140/90 mmHg), so v terapijo najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg) ter če je bilo potrebno, so povečali še odmerek losartana oziroma atenolola, in sicer na 100 mg enkrat na dan. Da bi dosegli želeno vrednost krvnega tlaka, so po potrebi dodajali tudi druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzina II ali zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Srednja dolžina spremljanja bolnikov je bila 4,8 let.

Primarni končni rezultat je bil sestavljen iz srčnožilne obolevnosti in umrljivosti, merjene na podlagi zmanjšanja sestavljene incidence smrti zaradi srčnožilne bolezni, možganske kapi ali miokardnega infarkta. V obeh skupinah je bil krvni tlak bistveno znižan do podobnih vrednosti. Pri bolnikih, ki so dosegli primarni sestavljeni končni rezultat, je zdravljenje z losartanom vodilo do zmanjšanja tveganja za 13,0 % ( $p = 0,021$ , 95 % interval zaupanja 0,77-0,98) v primerjavi z atenololom. To je bilo pripisano predvsem zmanjšanju incidence možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ( $p = 0,001$ , 95 % interval zaupanja 0,63-0,89). Stopnje pogostnosti smrti zaradi srčnožilne bolezni in miokardnega infarkta pa se med skupinama, ki sta bili deležni različnega zdravljenja, ni bistveno razlikovale.

#### Rasa

V študiji LIFE so imeli bolniki črne rase, zdravljeni z losartanom, večje tveganje za primarni sestavljeni končni rezultat, torej srčnožilni dogodek (npr. srčni infarkt, smrt zaradi srčnožilne bolezni) in še posebej za možgansko kap, kot pa tisti bolniki, ki so se zdravili z atenololom. Izsledki študije LIFE glede primerjave zdravljenja z losartanom in atenololom kar zadeva srčnožilno obolevnost oziroma umrljivost torej ne veljajo za bolnike črne rase s hipertenzijo in hipertrofijo levega ventrikla.

#### *Študija RENAAL*

Študija »Zmanjšanje končnih rezultatov pri NIDDM z antagonistom receptorjev za angiotenzin II

losartanom« (RENAAL – Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) je bila nadzorovana klinična študija, opravljena po vsem svetu pri 1.513 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in proteinurijo, z ali brez hipertenzije. Z losartanom se je zdravilo 751 bolnikov.

Cilj študije je bil dokazati zaščitni učinek losartana v obliki kalijeve soli na ledvice, ki naj bi presegal koristne učinke zdravila izključno zaradi zmanjšanja krvnega tlaka.

Bolniki s proteinurijo in serumsko koncentracijo kreatinina od 1,3 do 3,0 mg/dl so bili naključno razporejeni v dve skupini. Ena je prejela losartan 50 mg enkrat na dan, po potrebi s titracijo odmerka, da bi dosegli želeni odziv krvnega tlaka, druga pa placebo ob običajni antihipertenzivni terapiji, brez zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II.

Raziskovalcem je bilo naročeno, naj odmerek proučevanega zdravila titrirajo do 100 mg na dan, če je potrebno; 72 % bolnikov je večino časa prejelo 100 mg dnevni odmerek. Kot dodatno zdravljenje so bili dovoljeni drugi antihipertenzivi (diuretiki, kalcijevi antagonisti, zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa in beta ter antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje), odvisno od potreb v vsaki skupini. Bolniki so bili spremljani do 4,6 let (v povprečju 3,4 let).

Primarni končni rezultat študije je bil sestavljen iz zadnjega stadija ledvične odpovedi s podvojitvijo vrednosti kreatinina v serumu (potreba po dializi ali transplantaciji) oziroma smrti.

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 končni rezultat. Za naslednje posamezne in sestavljene komponente končnega rezultata so izsledki študije pokazali bistveno zmanjšanje tveganja v skupini, ki je bila zdravljena z losartanom: zmanjšanje tveganja za podvojitve vrednosti kreatinina v serumu za 25,3 % ( $p = 0,006$ ); zmanjšanje tveganja za končni stadij ledvične odpovedi za 28,6 % ( $p = 0,002$ ); zmanjšanje tveganja za končni stadij ledvične odpovedi ali smrt bolnika za 19,9 % ( $p = 0,009$ ); zmanjšanje tveganja za podvojitve vrednosti kreatinina v serumu ali končni stadij ledvične odpovedi 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 dobro prenašali losartan, kar je pokazala tudi pogostnost ukinitve terapije zaradi neželenih učinkov, ki je bila podobna skupini, ki je prejela placebo.

#### *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, 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 (mediana 1,5 let) z namenom ugotoviti, ali je losartan v primerjavi s kaptoprilom boljši za zniževanje celokupne smrtnosti. Primarni opazovani dogodek ni pokazal nobene statistično pomembne razlike med losartanom in kaptoprilom v zmanjšanju celokupne smrtnosti.

V obeh z zdravilno učinkovino nadzorovanih (ne s placebom nadzorovanih) kliničnih študijah pri bolnikih s srčnim popuščanjem so bolniki losartan bolje prenašali kot kaptopril, kar so določili na podlagi pomembno manjšega deleža prekinitve 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 beta zaviralce.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

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

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

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

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

#### *Pediatrična 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 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 na dan krvni tlak v času, ko je učinek zdravila najmanjši, zmanjšal v skladu z odmerkom.

Na splošno so opazili odziv na odmerek. Razlika v odzivu na odmerek med skupinama z majhnim in srednjim odmerkom je bila zelo očitna (I. obdobje: -6,2 mmHg proti -11,65 mmHg) in je bila med skupinama s srednjim in velikim odmerkom (I. obdobje: -11,65 mmHg proti -12,21 mmHg) 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 v II. obdobju študije, ko so po treh tednih bolnike randomizirali tako, da so nadaljevali zdravljenje z losartanom ali pa prejeli placebo. Razlika v povečanju krvnega tlaka v primerjavi s placebom je bila največja v skupini s srednjim odmerkom (6,70 mmHg srednji odmerek proti 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. Dolgoročna učinkovitost antihipertenzivnega zdravljenja z losartanom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti zaradi srčno-žilnih vzrokov prav tako ni bila dokazana.

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

### *Absorpcija*

Po peroralni uporabi se losartan dobro absorbira in se pri prvem prehodu skozi jetra presnovi do aktivnega karboksikislinskega presnovka in do drugih, neaktivnih presnovkov. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33 %. Povprečna največja plazemska koncentracija losartana oziroma njegovega aktivnega presnovka je dosežena v eni uri oziroma v 3 do 4 urah.

### *Porazdelitev*

Tako losartan kot njegov aktivni presnovek sta  $\geq 99$  % vezana na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Porazdelitveni volumen losartana znaša 34 litrov.

#### *Biotransformacija*

Približno 14 % intravensko ali peroralno danega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Po peroralni in intravenski uporabi s  $C^{14}$  označenega kalijevega losartanata lahko količino radioaktivnosti, ki kroži v plazmi pripišemo 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 oziroma njegovega aktivnega presnovka znaša približno 600 ml/minuto oziroma 50 ml/minuto. Ledvični očistek losartana oziroma njegovega aktivnega presnovka je približno 74 ml/minuto oziroma 26 ml/minuto. Pri peroralni uporabi losartana se s sečem izloči približno 4 % odmerka v nespremenjeni obliki, približno 6 % odmerka pa se izloči v obliki njegovega 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.

Izločanje z žolčem in izločanje s sečem prispevata k odstranjevanju losartana v obliki kalijeve soli in njegovih presnovkov iz telesa. Po peroralnem odmerku s  $C^{14}$  označenega losartana v obliki kalijeve soli pri človeku so izmerili približno 35 % radioaktivnosti v seču in 58 % radioaktivnosti v blatu. Po intravenski uporabi s  $C^{14}$  označenega losartana v obliki kalijeve soli pa so izmerili približno 43 % radioaktivnosti v seču in 50 % radioaktivnosti v blatu.

#### *Posebne skupine bolnikov*

Pri starejših bolnikih s hipertenzijo se plazemska koncentracija losartana in njegovega aktivnega presnovka ne razlikuje bistveno od njune plazemskih koncentracije pri mlajših bolnikih s hipertenzijo.

Pri ženskah s hipertenzijo je bila plazemska koncentracija losartana do dvakrat višja kot pri moških s hipertenzijo, medtem ko pri plazemskih koncentracijah njegovega aktivnega presnovka med ženskami in moškimi ni bilo razlik.

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

Plazemska koncentracija losartana se pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 10 ml/minuto ne spremeni. Pri primerjavi bolnikov z normalnim delovanjem ledvic in bolnikov na hemodializi pa je vrednost AUC za losartan pri slednjih približno 2-krat večja.

Plazemska koncentracija aktivnega presnovka losartana ni spremenjena pri bolnikih z ledvično okvaro oziroma pri bolnikih na hemodializi.

Ne losartana ne njegovega aktivnega presnovka ne moremo odstraniti iz telesa s hemodializo.

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetiko losartana so proučevali v skupini 50 hipertenzivnih otrok in mladostnikov, starih od 1 meseca do 16 let, ki so prejeli povprečne, peroralne, enkrat dnevne odmerke losartana od 0,54 do 0,77 mg/kg.

Rezultati so pokazali, da se losartan pri vseh starostnih skupinah pretvori v aktivni presnovek. Farmakokinetični parametri losartana po peroralni aplikaciji pri dojenčkih, malčkih, predšolskih otrocih, šoloobveznih otrocih in mladostnikih so v grobem podobni. Farmakokinetični parametri presnovka so se med starostnimi skupinami bolj razlikovali. Razlike med predšolskimi otroci in mladostniki so statistično pomembne. Izpostavljenost losartanu pri dojenčkih in malčkih je bila - primerjalno gledano - velika.

### **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 ponavljajočih se odmerkih je uporaba losartana povzročila zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita), zvišanje vrednosti dušika sečnine v serumu in občasno povečanje vrednosti kreatinina v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histoloških sprememb) in spremembe v prebavilih (lezije na sluznici, razjede, erozije, krvavitve). Kot pri drugih snoveh, 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 pomožni snovi**

#### *Jedro tablete*

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
predgeliran koruzni škrob  
magnezijev stearat

#### *Obloga*

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E 171)  
makrogol  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Za to zdravilo ni posebnih navodil za shranjevanje.

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

#### 50 mg:

beli PVC/PVdC/Al pretisni omoti ali  
beli PVC/PE/PVdC/Al pretisni omoti ali  
OPA/Alu/PVC/Al pretisni omoti

Velikosti pakiranja: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 in 120 filmsko obloženih tablet.  
Bolnišnično pakiranje po 50 (50 x 1) in 280 (10 x 28) filmsko obloženih tablet.

100 mg:

beli PVC/PVdC/Al pretisni omoti ali  
beli PVC/PE/PVdC/Al pretisni omoti ali  
OPA/Alu/PVC/Al pretisni omoti

Velikosti pakiranj: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 in 120 filmsko obloženih tablet.  
Bolnišnično pakiranje po 50 (50 x 1) in 280 (10 x 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/09/00948/001-084

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

Datum prve odobritve: 24.03.2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 27.11.2013

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10.09.2015