

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožni snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat, kinolinsko rumeno (E104).

	filmsko obložene tablete po 12,5 mg	filmsko obložene tablete po 25 mg	filmsko obložene tablete po 50 mg	filmsko obložene tablete po 100 mg
laktoza (v eni tableti)	13,7 mg	27,3 mg	54,7 mg	109,3 mg
kinolinsko rumeno (v eni tableti)	0,0025 mg	0,02 mg	/	/

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Lorista 12,5 mg filmsko obložene tablete: ovalne, rahlo izbočene, rumene barve.
Lorista 25 mg filmsko obložene tablete: ovalne, rahlo izbočene, rumene barve, z zarezo na eni strani.
Tableta se lahko deli na enaka odmerka.
Lorista 50 mg filmsko obložene tablete: okrogle, rahlo izbočene, bele barve, s posnetimi robovi in z zarezo na eni strani. Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.
Lorista 100 mg filmsko obložene tablete: ovalne, rahlo izbočene, bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih ter otrocih in mladostnikih, starih 6 – 18 let.
- Zdravljenje bolezn 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 ≤ 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).

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

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

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

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

Običajni začetni odmerek je 50 mg enkrat na dan, glede na odziv krvnega tlaka lahko po enem mesecu zdravljenja ali kasneje odmerek povečamo na 100 mg enkrat na dan. Losartan se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (npr. 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 glukoizidaze).

Srčno popuščanje

Običajni začetni odmerek losartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem je 12,5 mg enkrat na dan. Odmerek je običajno treba titrirati tedensko (to je 12,5 mg na dan, 25 mg na dan, 50 mg na dan, 100 mg na dan, do največjega odmerka 150 mg enkrat na dan) glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.

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

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

Posebne skupine bolnikov

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. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov 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

6 mesecev – mlajši od 6 let

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

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Od 6 let do 18 let

Za bolnike, ki tablete lahko pogoltnejo in so težki 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 > 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 glomerulske filtracije < 30 ml/min/1,73 m², 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 bolniki

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

Huda okvara jeter.

Sočasna uporaba zdravila Lorista in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Angioedem. Bolnike, ki so kdaj imeli angioedem (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika) je treba pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Hipotenzija in elektrolitsko/tekočinsko neravnovesje

Simptomatska hipotenzija, posebej po prvem odmerku in po povečanju odmerka, se lahko pojavi pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, diete z 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, stare 6 do 18 let.

Elektrolitsko neravnovesje

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, s sladkorno boleznijo ali brez nje, so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je potrebno uravnati. V klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo se je hiperkaliemija pogosteje pojavljala pri bolnikih, ki so jemali

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

losartan, kot pri tistih, ki so jemali placebo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pozorno 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).

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, vključno z losartanom, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje z losartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Jetrna okvara

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

Ledvična okvara

Kot posledico inhibicije sistema renin-angiotenzin so poročali o spremembah ledvičnega delovanja, vključno z ledvično odpovedjo (še posebej pri bolnikih, katerih ledvično delovanje je odvisno od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kot je pri bolnikih s hudo srčno insuficienco ali že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja). Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na reninsko-angiotenzin-aldosteronski sistem, 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 ledvičnega delovanja so po ukinitvi zdravljenja lahko reverzibilne. Losartan je treba pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice previdno uporabljati.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic

Losartana ne priporočamo za uporabo pri otrocih, ki imajo hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m², 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 okvarijo ledvice (zvišana telesna temperatura, dehidracija).

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

Presaditev ledvice

Izkušenj pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni.

Primarni hiperaldosteronizem

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

Koronarna srčna bolezen in možganskožilna bolezen

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 reninsko-angiotenzinski sistem, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) ledvično okvaro.

Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sočasno hudo okvaro 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 previdno uporabljati. Kombinacijo losartana in beta zaviralca je treba previdno uporabljati (glejte poglavje 5.1).

Zožanje aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

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

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II 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 nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Druga opozorila in previdnostni ukrepi

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

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.

Pomožne snovi

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

Zdravilo Lorista 12,5 mg in Lorista 25 mg vsebujeta azo barvilo kinolinsko rumeno (E104), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek losartana. Sočasna uporaba drugih učinkovin, ki imajo za neželeni učinek lahko hipotenzijo (kot so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen in amifostin), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 količino kalija (npr. heparin, izdelki, ki vsebujejo trimetoprim), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

O reverzibilnih zvišanjih 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.

Če se antagonisti angiotenzina II uporabljajo sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) (npr. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih in neselektivnimi NSAR) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAR lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, ter poveča količino kalija v serumu, še posebej pri bolnikih 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, 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).

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri odraslih (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčkih (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Pri izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja.

Otroke, katerih matere so jemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati, saj lahko pride do hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker podatkov o jemanju losartana med dojenjem ni na voljo, ga ne priporočamo. V obdobju dojenja je zato bolje preiti na alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti če je dojenček novorojenček ali nedonošenček.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da se pri antihipertenzivnem zdravljenju občasno lahko pojavi omotica ali dremavost, še posebej na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Losartan so ocenjevali v naslednjih kliničnih študijah:

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

V teh kliničnih preizkušanjih je bila najpogostejši neželeni učinek omotica.

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

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

Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na indikacijo				Ostalo
	Hipertenzija	Hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega prekata	Kronično srčno popuščanje	Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic	
PI_Text087137_1	- Updated:				Page 7 of 20

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni krvi in limfatičnega sistema					
anemija			pogosti		neznana pogostnost
trombocitopenija					neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema					
preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije, angioedem*, in vaskulitis**					redki
Psihiatrične motnje					
depresija					neznana pogostnost
Bolezni živčevja					
omotica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
zaspanost	občasni				
glavobol	občasni		občasni		
motnje spanja	občasni				
parestezija			redki		
migrena					neznana pogostnost
disgevizija					neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					
vertoglavica	pogosti	pogosti			
tinitus					neznana pogostnost
Srčne bolezni					
palpitacije	občasni				
angina pectoris	občasni				
sinkopa			redki		
atrijska fibrilacija			redki		
možganskožilni dogodek			redki		
Žilne bolezni					
(ortostatska) hipotenzija (vključno z ortostatskimi učinki, odvisnimi od odmerka)	občasni		pogosti	pogosti	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					
dispneja			občasni		
kašelj			občasni		neznana pogostnost
Bolezni prebavil					
bolečina v trebuhu	občasni				
zaprtje	občasni				
diareja			občasni		neznana pogostnost
navzea			občasni		
PI_Text087137_1	- Updated:			Page 8 of 20	

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bruhanje			občasni		
intestinalni angioedem					redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					
pankreatitis					neznana pogostnost
hepatitis					redki
nenormalno delovanje jeter					neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja					
urtikarija			občasni		neznana pogostnost
srbenje			občasni		neznana pogostnost
izpuščaj	občasni		občasni		neznana pogostnost
fotosenzitivnost					neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
mialgija					neznana pogostnost
artralgija					neznana pogostnost
rabdomioliza					neznana pogostnost
Bolezni sečil					
ledvična okvara			pogosti		
ledvična odpoved			pogosti		
Motnje reprodukcije in dojk					
Eretilna disfunkcija / impotenca					neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
astenija	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
utrujenost	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
edem	občasni				
splošno slabo počutje					neznana pogostnost
Preiskave					
hiperkaliemija	pogosti		občasni [†]	pogosti [‡]	
zvišane vrednosti alaninaminotransferaze (ALT) [§]	redki				
zvišane vrednosti sečnine v krvi, kreatinina v serumu in kalija v serumu			pogosti		
hiponatriemija					neznana pogostnost
hipoglikemija				pogosti	

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

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE.

****Vključno s Henoch-Schoenleinovo purpuro.**

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

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

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

§ So se običajno popravili po prekinitvi zdravljenja.

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

Bolezni sečil:

Kot o posledici zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema so pri bolnikih s tveganjem poročali o spremembah ledvičnega delovanja, vključno z ledvično odpovedjo. Te spremembe ledvičnega delovanja 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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

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

Zdravljenje zastrupitve

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

Ukrepi so odvisni od časa zaužitja zdravila ter vrste in jakosti simptomov. Prednost je treba dati stabilizaciji kardiovaskularnega sistema. Po peroralnem zaužitju je indicirana uporaba zadostnega odmerka aktivnega oglja. Potem je potrebno pozorno spremljanje vitalnih parametrov. Vitalne parametre je treba po potrebi zdraviti.

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

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Losartan je sintetični peroralno učinkovit antagonist angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon reninsko-angiotenzinskega sistema in pomemben faktor v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT₁ 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 kanalov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo. Nadalje, losartan ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Posledično ne potencira z bradikininom povezanih neželenih učinkov.

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

Prekinitev 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 primerjajalnim zdravilom. Vključevala je 9.193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, z EKG-jem potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

randomizirali tako, da so enkrat na dan dobivali 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 odmere losartana ali atenolola na 100 mg enkrat na dan. Za doseg ciljnega krvnega tlaka so, če je bilo potrebno, dodali še druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali 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 (IZ) 0,77–0,98). To so prisodili predvsem zmanjšanju pojavnosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ($p=0,001$ 95-odstotni IZ 0,63–0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bili pomembno različni.

Rasa

V študiji LIFE 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 še posebej možgansko kap, kot pa bolniki črne rase, zdravljeni z atenololom. Zato rezultati glede srčno-žilne obolevnosti/smrtnosti iz študije LIFE za losartan v primerjavi z atenololom ne veljajo za bolnike črne rase s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata.

Študija RENAAL

Študija 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 losartana 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 odmere 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

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

opazovanega dogodka in njihove kombinacije: 25,3 % zmanjšanje tveganja za podvojitev 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 podvojitev 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 placebo.

Študija HEAAL

Študija HEAAL (*Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) je bila nadzorovana klinična študija, izvedena po celem svetu pri 3.834 bolnikih, starih 18 do 98 let, s srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV), ki niso prenašali zdravljenja z zaviralci ACE. Bolniki so bili randomizirani tako, da so enkrat na dan prejeli 50 mg ali 150 mg losartana, poleg tega pa so lahko prejeli še druga običajna zdravila, razen zaviralcev ACE.

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

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

Študiji ELITE I in ELITE II

V študiji ELITE, ki je trajala 48 tednov in je vključevala 722 bolnikov s srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV), niso opazili nobenih razlik v dolgoročni spremembi ledvičnega delovanja kot primarnem opazovanem dogodku med bolniki, ki so prejeli losartan, in bolniki, ki so prejeli kaptopril. 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 (povprečno 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 s primerjalnim zdravilom primerjanih (ne s placebo primerjanih) kliničnih študijah pri bolnikih s srčnim popuščanjem so bolniki losartan veliko bolje 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

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

srčnim popuščanjem), ki so na začetku jemali beta zaviralce.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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 opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

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

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

Pediatrična populacija

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 > 30ml/min/1,73 m². Bolniki, ki so tehtali > 20 kg do < 50 kg, so prejeli bodisi 2,5, 25 ali 50 mg losartana na dan, bolniki, ki so tehtali > 50 kg, pa so prejeli bodisi 5, 50 ali 100 mg losartana na dan. Po treh tednih se je pri uporabi enkrat dnevno losartana 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), in je bila med skupinama s srednjim in velikim odmerkom (obdobje I: -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 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 večja 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. Dolgoročna učinkovitost antihipertenzivnega zdravljenja z losartanom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

smrtnosti zaradi srčno-žilnih vzrokov prav tako ni bila dokazana.

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

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

Dolgoročne učinke losartana pri otrocih s proteinurijo so preučevali do 3 leta v odprti podaljšani fazi za ocenitev varnosti iste študije, v kateri so bili k sodelovanju povabljeni vsi bolniki, ki so zaključili z 12-tedensko osnovno študijo. Skupno je v odprto podaljšano fazo študije za ocenitev varnosti vstopilo 268 bolnikov in bilo ponovno randomiziranih tako, da so prejeli losartan (N=134) ali enalapril (N=134), 109 bolnikov pa so spremljali še ≥ 3 leta (vnaprej določen čas zaključka pri > 100 bolnikih, pri katerih so zaključili s 3-letnim spremljanjem v podaljšanem obdobju). Razpon odmerkov, ki je bil določen na podlagi odločitve preiskovalca, je bil od 0,30 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 m²). Pri hipertenzivnih bolnikih (n=49) je imel losartan številčno večji učinek na proteinurijo (-44,5 % (95 % IZ: -64,8; -12,4) oz. -39,5 % (95 % IZ: -62,5; -2,2)) in na GFR (18,9 (95 % IZ: 5,2; 32,5) oz. -13,4 (95 % IZ: -27,3; 0,6) ml/min/1,73 m²).

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

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 presnovki in drugi neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33 %. Najvišja srednja koncentracija losartana in njegovega aktivnega presnovka so dosežene po 1 oz. 3–4 urah.

Porazdelitev

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

Poleg aktivnega presnovka se tvorijo tudi neaktivni presnovki.

Izločanje

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

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

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

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Značilnosti pri bolnikih

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

Pri ženskah s hipertenzijo so bile koncentracije losartana v plazmi do dvakrat višje kot pri moških s hipertenzijo, količine aktivnega presnovka v plazmi pa se med moškimi in ženskami niso razlikovale. Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske koncentracije losartana oz. njegovega aktivnega presnovka po 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 aplikaciji pri dojenčkih in malčkih, predšolskih otrocih, šoloobveznih otrocih in mladostnikih približno podobni.

Farmakokinetični parametri presnovka so se med različnimi starostnimi skupinami bolj razlikovali. Pri primerjavi predšolskih otrok z mladostniki so te razlike postale statistično značilne. Izpostavljenost pri dojenčkih/malčkih je bila sorazmerno visoka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je uporaba losartana povzročila zmanjšanje števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita, povečanje količine N-sečnine v serumu in občasno zvišanje kreatinina v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (poškodbe, razjede, erozije in krvavitve mukozne membrane). 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

Lorista 12,5 mg in 25 mg filmsko obložene tablete

- *Jedro tablete:*

koruzni škrob

predgelirani škrob

mikrokristalna celuloza (E460)

PI_Text087137_1	- Updated:	Page 17 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
 magnezijev stearat (E470b)
 uprašena celuloza (E460)
 laktoza monohidrat
 - *Filmska obloga:*
 hipromeloza (E464)
 smukec (E553b)
 propilenglikol (E1520)
 titanov dioksid (E171)
 kinolinsko rumeno (E104)

Lorista 50 mg in 100 mg filmsko obložene tablete

- *Jedro tablete:*
 koruzni škrob
 predgelirani škrob
 mikrokristalna celuloza (E460)
 brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
 magnezijev stearat (E470b)
 uprašena celuloza (E460)
 laktoza monohidrat
 - *Filmska obloga:*
 hipromeloza (E464)
 smukec (E553b)
 propilenglikol (E1520)
 titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Lorista 12,5 mg filmsko obložene tablete: 2 leti
 Lorista 25 mg filmsko obložene tablete: 5 let
 Lorista 50 mg filmsko obložene tablete: 5 let
 Lorista 100 mg filmsko obložene tablete: 5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Lorista 12,5 mg, 25 mg in 100 mg filmsko obložene tablete
 Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Lorista 50 mg filmsko obložene tablete
 Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Lorista 12,5 mg filmsko obložene tablete
 Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Lorista 25 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Lorista 50 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 84 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

Lorista 100 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 84 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 7 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 84 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 14 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/00/00942/001-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 3. 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 10. 1. 2011

1.3.1	Losartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 5. 2025