

1. IME ZDRAVILA

COZAAR 2,5 mg/ml prašek in vehikel za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Iz ene vrečke s praškom za peroralno suspenzijo dobimo 500 mg kalijevega losartanata. Po pripravi en ml suspenzije vsebuje 2,5 mg kalijevega losartanata.

Ena plastenka pripravljene suspenzije (200 ml) vsebuje 500 mg kalijevega losartanata.

Pomožne snovi:

En ml suspenzije vsebuje 0,296 mg metilhidroksibenzoata, 0,041 mg propilhidroksibenzoata, 50,6 mg sorbitola in 1,275 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za peroralno suspenzijo

bel do sivo-bel prašek

Vehikel je motna, brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih ter otrocih in mladostnikih, starih 6 – 18 let.
- Zdravljenje bolezni ledvic pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo $\geq 0,5$ g/dan kot del antihipertenzivnega zdravljenja.
- 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).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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).

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) pa tudi z insulinom in drugimi običajnimi antidiabetičnimi zdravili (npr. sulfonilsečnine, glitazoni in zaviralci glukozidaze).

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

Posebne skupine bolnikov

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

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

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi

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

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

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

Pediatrična populacija

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

Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih > 20 do < 50 kg je 0,7 mg/kg enkrat na dan (do skupno 25 mg, v izjemnih primerih, ko so potrebni odmerki nad 25 mg, je največji odmerek 50 mg). 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.

Za bolnike, ki lahko pogoltnejo tablete, je na voljo tudi taka farmacevtska oblika.

Uporabe losartana ne priporočamo pri otrocih, mlajših od 6 let, ker ni dovolj podatkov glede varnosti in/ali učinkovitosti za to starostno skupino.

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 bolnikih

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

Uporaba peroralne suspenzije

Zaprto plastenko peroralne suspenzije losartana pred uporabo dobro pretresite. Bat brizge potisnite do konca navzdol proti konici brizge. Brizgo vstavite v nastavek na plastenki z zdravilom tako, da se nastavek in plastenka dobro držita. Brizgo, nastavek in plastenko skupaj obrnite na glavo. Izvlecite bat, da potegnete zdravilo v brizgo. Celotno pripravo (brizgo, nastavek in plastenko) ponovno postavite v pokončen položaj. Odstranite brizgo in aplicirajte zdravilo. Na plastenko namestite originalni zamašek.

Za navodila za pripravo glejte poglavje 6.6.

Losartan se lahko zaužije s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

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 okvaro ledvic, s sladkorno boleznijo ali brez nje, so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je treba urediti. V klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo je bila pojavnost hiperkaliemije večja v skupini, ki je prejela losartan, kot v skupini, ki je prejela 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 in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter losartana ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Jetrna okvara

Glede na farmakokinetične podatke, ki kažejo pomembno zvišanje plazemskih koncentracij losartana pri bolnikih s cirozo, je treba pri bolnikih, ki so kdaj imeli okvaro jeter, razmisliti o manjšem odmerku.

Izkušnje z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni. Zato se losartan ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Losartana ne priporočamo za uporabo pri otrocih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

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

Uporaba pri pediatričnih bolnikih z ledvično okvaro

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 sistem renin-angiotenzin, večinoma ne odzovejo. Zato uporabe losartana ne priporočamo.

Koronarna srčna bolezen in možganskožilna bolezen

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

Srčno popuščanje

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

Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sočasno hudo okvaro ledvic, pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (NYHA razred IV) ter bolnikih s srčnim popuščanjem in simptomatsko življenjsko nevarno srčno aritmijo ni dovolj. Zato je treba losartan pri teh skupinah bolnikov 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 losartanom se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z losartanom nujno. Ko se ugotovi nosečnost, 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 črncih očitno manj učinkoviti za zniževanje krvnega tlaka kot pri drugih rasah, verjetno zaradi večje pojavnosti nizkih vrednosti renina pri črnski populaciji hipertonicov.

Pomožne snovi

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

Intoleranca za sorbitol/fruktozo

Vehikel vsebuje sorbitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo tega zdravila ne smejo jemati.

Metilhidroksibenzoat in propilhidroksibenzoat

Lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

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.

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), 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-i) (t.j. s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih in z neselektivnimi NSAR-i), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAR-ov lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije, 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.

Dvojno zaviranje (npr. z dodatkom zaviralca ACE k antagonistu receptorjev za angiotenzin II) se lahko uporabi le pri individualno določenih bolnikih, s skrbnim spremljanjem ledvične funkcije. Nekatere študije so pokazale, da je pri bolnikih z dokazano aterosklerotično boleznijo, srčnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron povezano z večjo pojavnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in sprememb v ledvični funkciji

(vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z uporabo posameznega zdravila, ki deluje na sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba losartana v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba losartana je kontraindicirana v 2. in 3. 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 podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II (AIIA-jev) iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z AIIA-jem nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zdravljenju z AIIA-jem v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnijo, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte tudi poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti losartanu od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

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

Dojenje

Ker ni podatkov o uporabi losartana med dojenjem, njegove uporabe med dojenjem ne priporočamo. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Losartan so ocenjevali v naslednjih kliničnih študijah:

- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 3.000 odraslih bolnikih, starih 18 let in več, z esencialno hipertenzijo
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikih, starih 6 do 16 let
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 9.000 hipertenzivnih bolnikih, starih 55 do 80 let, s hipertrofijo levega prekata
- v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri > 7.700 odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 1.500 bolnikih, starih 31 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 in proteinurijo

V teh kliničnih preskušanjih je bil najpogostejši neželeni učinek omotica.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je označena 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Hipertenzija

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica, vrtoglavica	pogosti
	zaspanost, glavobol, motnje spanja	občasni
Srčne bolezni	palpitacije, angina pectoris	občasni
Žilne bolezni	simptomatska hipotenzija (posebej pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, npr. bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov), od odmerka odvisni ortostatski učinki, izpuščaj	občasni
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, zaprtje	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, edem	občasni
Preiskave	hiperkaliemija zvišane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)*	pogosti redki

*se običajno popravijo po prekinitvi zdravljenja

Hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega prekata

V kontroliranem kliničnem preskušanju pri 9.193 hipertenzivnih bolnikih, starih 55 do 80 let, s hipertrofijo levega prekata so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtoglavica	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija/utrujenost	pogosti

Kronično srčno popuščanje

V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (glejte Študiji ELITE I in ELITE II ter Študija HEAAL, poglavje 5.1) so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
	glavobol	občasni
	parestezija	redki
Srčne bolezni	sinkopa, atrijska fibrilacija, možganskožilni dogodek	redki
Žilne bolezni	hipotenzija, vključno z ortostatsko hipotenzijo	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in	dispneja	občasni

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
mediastinalnega prostora	kašelj	
Bolezni prebavil	diareja, navzea, bruhanje	občasni
Bolezni kože in podkožja	urtikarija, srbenje, izpuščaj	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija/utrujenost	občasni
Preiskave	zvišane vrednosti sečnine v krvi, kreatinina v serumu in kalija v serumu	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija	občasni*
Bolezni sečil	ledvična okvara ledvična odpoved	pogosti

* pogosti pri bolnikih, ki so prejeli 150 mg losartana namesto 50 mg losartana

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic

V kontroliranem kliničnem preskušanju pri 1.513 bolnikih, starih 31 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo (študija RENAAL, glejte poglavje 5.1) so najpogostejši z zdravilom povezani neželeni učinki, o katerih so poročali za losartan, sledeči:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
Žilne bolezni	hipotenzija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija/utrujenost	pogosti
Preiskave	hipoglikemija hiperkaliemija*	pogosti

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

Naslednji neželeni učinki so se pogosteje pojavili pri bolnikih, ki so prejeli losartan, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	neznana
Srčne bolezni	sinkopa, palpitacije	neznana
Žilne bolezni	ortostatska hipotenzija	neznana
Bolezni prebavil	diareja	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	neznana
Bolezni sečil	okužbe urinarnega trakta	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	gripi podobni simptomi	neznana

Izkušnje z zdravilom v obdobju trženja

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v obdobju trženja zdravila:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, trombocitopenija	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	neznana

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost: anafilaktične reakcije, angioedem vključno z otekanjem grla in glotisa, zaradi česar se zožijo dihalne poti, in/ali otekanjem obraza, ustnic, žrela in/ali jezika – pri nekaterih od teh bolnikov so v preteklosti poročali o angioedemu v povezavi z jemanjem drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE; vaskulitis vključno s Henoch-Schoenleinovo purpuro	redki
Bolezni živčevja	migrena	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	neznana
Bolezni prebavil	diareja, pankreatitis	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	splošno slabo počutje	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	redki
	nenormalno delovanje jeter	neznana
Bolezni kože in podkožja	urtikarija, srbenje, izpuščaj, fotosenzitivnost	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgiya, rabdomioliza	neznana
Motnje reprodukcije in dojk	erektalna disfunkcija/impotenca	neznana
Psihiatrične motnje	depresija	neznana
Preiskave	hiponatremija	neznana

Bolezni sečil:

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

Pediatrična populacija

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo malo podatkov. Preveliko odmerjanje se najverjetneje odraža s hipotenzijo in tahikardijo. Zaradi parasimpatične (vagusne) stimulacije bi se lahko pojavila bradikardija.

Zdravljenje zastrupitve

V primeru hipotenzije je potrebno 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 korigirati. Niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka ni možno odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: antagonist angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA01

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Losartan je sintetični peroralni antagonist angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin/angiotenzin 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 se je pri enkrat dnevnem jemanju losartana 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 primerjalnim zdravilom. Vključevala je 9.193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, z z EKG-jem potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so 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 odmerke 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 obolenost in smrtnost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je v obeh skupinah pomembno znižal na podobno raven. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek zmanjšalo za 13,0 % ($p = 0,021$; 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 obolenosti/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 kalijevega losartanata na ledvice.

Bolnike s proteinurijo in vrednostjo kreatinina v serumu 1,3–3,0 mg/dl so randomizirali tako, da so dobivali losartan 50 mg enkrat na dan (po potrebi so odmerke 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 odmerke preiskovanega zdravila titrirajo do 100 mg enkrat na dan, če je potrebno. Na podlagi tega je 72 % bolnikov večino časa dobivalo odmerke 100 mg enkrat na dan. Bolniki iz obeh skupin so po potrebi lahko dobivali še 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 smrti.

Rezultati so pokazali, da je bilo pri zdravljenju z losartanom (327 dogodkov) v primerjavi s placebom (359 dogodkov) tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek (v številu bolnikov, ki so doživeli primarni sestavljeni opazovani dogodek) manjše za 16,1 % ($p = 0,022$). V skupini, ki se je zdravila z losartanom, se je pomembno zmanjšalo tveganje za naslednje posamezne komponente primarnega opazovanega dogodka in njihove kombinacije: 25,3 % zmanjšanje tveganja za podvojitve kreatinina v serumu ($p = 0,006$); 28,6 % zmanjšanje tveganja za končno ledvično odpoved ($p = 0,002$), 19,9 % zmanjšanje tveganja za končno ledvično odpoved ali smrt ($p = 0,009$), 21,0 % zmanjšanje tveganja za podvojitve kreatinina v serumu ali končno ledvično odpoved ($p = 0,01$).

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 zmanjšano 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. Ledviča okvara, hipotenzija in hiperkaliemija so bile pogostejše v skupini, ki je prejela 150 mg, kot v skupini, ki je prejela 50 mg, vendar pa ti neželeni učinki niso vodili do pomembno več prekinitev zdravljenja v skupini, ki je prejela 150 mg.

Študiji ELITE I in ELITE II

V študiji ELITE, ki je trajala 48 tednov in je vključevala 722 bolnikov s srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV), niso opazili nobenih razlik v dolgoročni spremembi ledvične funkcije kot primarnem opazovanem dogodku med bolniki, ki so prejeli losartan, in bolniki, ki so prejeli kaptopril. Opažanje iz študije ELITE, 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 s primerjalnim zdravilom primerjanih (ne s placebo primerjanih) kliničnih študijah pri bolnikih s srčnim popuščanjem so bolniki losartan 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 srčnim popuščanjem), ki so na začetku jemali beta zaviralce.

Pediatrična populacija

Pediatrična hipertenzija

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

filtracije > 30 ml/min/1,73 m². Bolniki, ki so tehtali > 20 kg do < 50 kg, so prejeli bodisi 2,5, 25 ali 50 mg losartana na dan, bolniki, ki so tehtali > 50 kg, pa so prejeli bodisi 5, 50 ali 100 mg losartana na dan. Po treh tednih se je pri uporabi losartana enkrat dnevno 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 dnevni 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, 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 obolenosti in smrtnosti zaradi srčno-žilnih vzrokov prav tako ni bila dokazana.

Učinek losartana na proteinurijo so ovrednotili v 12-tedenski s placebom in z zdravilom (amlodipinom) primerjani 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. Dolgoročnih učinkov na zmanjšanje proteinurije pri otrocih niso preučevali.

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 %. Povprečna maksimalna koncentracija losartana oz. njegovega aktivnega presnovka je dosežena po 1 oz. 3-4 urah.

Porazdelitev

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

Presnova

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

Poleg aktivnega presnovka nastajajo tudi neaktivni presnovki.

Izločanje

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

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

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

Značilnosti pri bolnikih

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka pri starejših hipertonicih niso bistveno drugačne kot pri mladih hipertonicih.

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 eritrocitnih indeksov (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 reakcije na pozni razvoj ploda, kar povzroči smrt ploda in malformacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat (E572)
hidroksipropilceluloza (E463)
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)

Vehikel

mikrokristalna celuloza
natrijeva karboksimetilceluloza
brezvodna citronska kislina
prečiščena voda
ksantanski gumi (E415)
metilhidroksibenzoat (E218)
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
kalijev sorbat (E202)
karagenan kalcijev sulfat, natrijev fosfat
sladilo z okusom jagode in citrusa
glicerol
propilhidroksibenzoat (E216)
brezvodni natrijev citrat
natrijev saharinat
sorbitol (E420)
protipenilna AF emulzija (vsebuje vodo, polidimetilsiloksan, C-14-18 mono- in di-gliceride, makrogol stearat in makrogol)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po pripravi: 4 tedne.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Škatla z zdravilom in opremo: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini. Pripravljeni suspenziji shranjujte v hladilniku pri 2-8 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje vsebuje naslednje komponente:

- vrečka iz aluminijaste folije s praškom, ki vsebuje 500 mg kalijevega losartanata. Vrečka je iz naslednjih materialov (od zunanje do notranje strani, ki je v stiku z zdravilom):
PET/črnilo/adheziv/folija/adheziv/PE
- 473 ml vehikla v beli HDPE plastenki (high-density polyethylene – polietilen visoke gostote)
- 240 ml rumeno-rjava prosojna ali prozorna PET plastenka (polyethylene terephthalate – polietilenijev tereftalat) s polipropilensko za otroke varno zaporko za pripravo suspenzije
- 10 ml polipropilenska brizga za peroralno odmerjanje, pakirana skupaj z nastavkom za vrat plastenke iz polietilena nizke gostote (PIBA)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po pripravi s priloženo raztopino je suspenzija losartana bela do sivo bela raztopina.

Priprava COZAAR peroralne suspenzije [za 200 ml suspenzije s koncentracijo 2,5 mg/ml]:

200 ml vehikla dodajte v 240 ml rumeno-rjavo priloženo PET plastenko. Preden odprete vrečko, nežno potrkajte po eni strani vrečke, da umaknete prašek. Previdno dodajte celotno vsebino vrečke v PET plastenko, ki vsebuje vehikel, tako da potrkavate po eni strani vrečke in jo po potrebi obračate. Normalno je, da nekaj praška ostane na notranjih površinah vrečke. Vrečke NE smete sprati. Plastenko zaprite z zamaškom z navojem in stresajte, da se vsebina lepo porazdeli. Po pripravi je suspenzija losartana sivo-bela tekočina. Odstranite zamašek, na plastenko namestite nastavek za vrat plastenke in ponovno zamašite plastenko. Suspenzijo shranjujte v hladilniku pri 2-8 °C do 4 tedne. Pred vsako uporabo suspenzijo pretresite in jo potem takoj vrnite v hladilnik.

Ostanek vehikla, ki ga niste uporabili za pripravo suspenzije, zavržite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1463/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

13.02.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.09.2011