

Zusammensetzung

Wirkstoff

Losartan-Kalium.

Hilfsstoffe

Losartan Spirig HC 12,5: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat 25,2 mg, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Indigotin (E132).

Losartan Spirig HC 50: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat 25,5 mg, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400.

Losartan Spirig HC 100: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat 51,0 mg, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 12,5 mg, 50 mg (mit Bruchrille, teilbar) und 100 mg.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Hypertonie

Losartan Spirig HC ist indiziert zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie

Reduktion des Schlaganfallrisikos bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie (siehe «Eigenschaften/Wirkungen, LIFE-Studie, Patienten mit schwarzer Hautfarbe»).

Herzinsuffizienz

Milde bis mittelschwere Herzinsuffizienz normalerweise in Kombination mit Diuretika und Digitalis, wenn eine Behandlung mit ACE-Hemmern aufgrund von ACE-Hemmer-spezifischen Nebenwirkungen (Husten) ungeeignet ist. Nebenwirkungen infolge ACE-Hemmer-Therapie, die durch allgemeine Einflussnahme auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System entstehen (z.B. progrediente Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie), stellen keine Indikation für Losartan Spirig HC dar.

Nephropathie bei Typ II-Diabetikern

Zur Behandlung der diabetischen Nephropathie bei hypertonen Typ II-Diabetikern mit einem erhöhten Serumkreatinin und Proteinurie (Urinalbumin/Kreatinin-Quotient ≥ 300 mg/g).

Dosierung/Anwendung

Hypertonie

Bei den meisten Patienten beträgt die Initial- und Erhaltungsdosis bei einmaliger Gabe 50 mg pro Tag. Die maximale antihypertensive Wirkung wird 3 bis 6 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht. Bei einigen Patienten kann das Behandlungsergebnis durch Steigerung der Dosis auf 1 Filmtablette Losartan Spirig HC 100 einmal täglich oder durch Kombination mit Hydrochlorothiazid (12,5 oder 25 mg) verbessert werden.

Reduktion des Schlaganfallrisikos bei Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie

Die Anfangsdosis beträgt 50 mg Losartan Spirig HC einmal täglich. Abhängig von der Blutdrucksenkung sollte eine niedrige Dosis Hydrochlorothiazid zugefügt werden und/oder die Dosis von Losartan Spirig HC auf 100 mg einmal täglich erhöht werden.

Herzinsuffizienz



Die Initialdosis von Losartan Spirig HC bei Patienten mit Herzinsuffizienz beträgt 12,5 mg, einmal täglich eingenommen. Die Dosis sollte im Allgemeinen in wöchentlichen Intervallen (d.h. 12,5 mg/Tag, 25 mg/Tag, 50 mg/Tag, 100 mg/Tag, bis zu einer Maximaldosis von 150 mg einmal pro Tag) je nach Verträglichkeit gesteigert werden.

Nephropathie bei hypertonen Typ II-Diabetikern

Die übliche Anfangsdosis beträgt 50 mg einmal täglich. Abhängig von der Blutdrucksenkung kann die Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht werden. Losartan Spirig HC kann mit anderen Antihypertensiva (z.B. Diuretika, Kalziumantagonisten, Alpha- oder Betablockern, zentral wirkenden Arzneimitteln), sowie mit Insulin und anderen üblichen Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoff-Derivate, Glitazone und Glucosidaseinhibitoren) verabreicht werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Volumenmangel

Bei Patienten mit Hypovolämie (z.B. bei Behandlung mit hochdosierten Diuretika) muss eine Anfangsdosis von 25 mg einmal täglich erwogen werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Ältere Patienten / Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei älteren Patienten oder solchen mit Nierenproblemen, inklusive Dialysepatienten sind keine Dosisanpassungen notwendig. Eine reduzierte Dosis sollte bei Einschränkung der Leberfunktion vorgesehen werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Kinder und Jugendliche

Losartan Spirig HC sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht wurde.

Losartan Spirig HC kann allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden.

Art der Anwendung

Losartan Spirig HC sollte mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Losartan Spirig HC kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Kontraindikationen

Losartan Spirig HC ist bei Patienten, die auf das Präparat oder eines seiner Bestandteile überempfindlich reagieren, oder bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz, kontraindiziert.

Losartan Spirig HC ist ferner kontraindiziert bei Patienten mit hereditärem Angioödem oder bei denen sich unter einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ein angioneurotisches Ödem entwickelt hatte.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Die gleichzeitige Anwendung von Losartan Spirig HC mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Fetale Toxizität

Die Anwendung von Arzneimitteln wie zum Beispiel Losartan Spirig HC, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, im zweiten und dritten Trimester einer Schwangerschaft reduziert die fetale Nierenfunktion und erhöht die fetale und neonatale Morbidität und Mortalität. Ein daraus resultierendes Oligohydramnion kann mit einer fetalen Lungenhypoplasie und einer Deformation des Skeletts assoziiert sein. Potenzielle neonatale unerwünschte Wirkungen beinhalten Schädelhypoplasie, Anurie, Hypotonie, Nierenversagen und Tod. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss Losartan Spirig HC sobald wie möglich abgesetzt werden (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»).



Überempfindlichkeit: Angioödem – siehe «Unerwünschte Wirkungen».

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschliesslich Losartan, behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Losartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitsgleichgewichts

Bei Patienten mit Hypovolämie (z.B. nach hochdosierter Diuretikabehandlung) muss mit symptomatischem Blutdruckabfall gerechnet werden. In diesen Fällen sollte zuerst der Volumenmangel korrigiert oder die Anfangsdosis von Losartan Spirig HC gesenkt werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Elektrolyt-Störungen können bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion - mit oder ohne Diabetes - auftreten und sollten entsprechend beachtet werden. In einer klinischen Studie bei Typ 2 Diabetikern mit Proteinurie war die Inzidenz einer Hyperkaliämie bei Patienten unter Behandlung mit Losartan höher als in der Placebogruppe. Aber nur wenige Patienten brachen die Therapie wegen Hyperkaliämie ab (siehe «Unerwünschte Wirkungen» und «Befunde der Labortests»).

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das Serumkalium erhöhen können, kann zu einer Hyperkaliämie führen (siehe «Interaktionen»).

Einschränkung der Leberfunktion

Aufgrund pharmakokinetischer Daten konnte bei zirrhotischen Patienten eine signifikante Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Losartan gezeigt werden. Daher sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen in der Anamnese eine niedrigere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Pharmakokinetik»).

Einschränkung der Nierenfunktion

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wurde bei einzelnen Personen über Veränderungen der Nierenfunktion einschliesslich Nierenversagen berichtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Absetzen der Therapie reversibel sein.

Bei Nierenarterien-Stenosen kann das Arzneimittel möglicherweise zu einer massiven Hypotonie führen.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) sollte Losartan bei solchen Patienten, die einen Volumenmangel aufweisen oder unter hochdosierter Diuretikabehandlung stehen, mit Vorsicht angewendet werden. Die Anfangsdosis sollte reduziert werden.

Andere das Renin-Angiotensin-System beeinflussende Arzneimittel können bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Stenose der Arterie einer Einzelniere die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen. Ähnliche Effekte wurden mit Losartan gemeldet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Absetzen der Therapie reversibel sein.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA IV ist ungenügend. Bei diesen Patienten sollte Losartan nur unter strenger Kontrolle angewendet werden.

Kinder

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung bei Kindern wurden nicht überprüft.

Neugeborene mit einer Anamnese einer in utero Exposition durch Losartan Spirig HC

Wenn eine Oligurie oder eine Hypotonie auftritt, soll die Aufmerksamkeit der Unterstützung des Blutdrucks und der Nierendurchblutung zugewandt werden. Eine Austauschtransfusion oder eine Dialyse kann notwendig sein, um eine Hypotonie rückgängig zu machen und/oder eine Nierenfunktionsstörung zu



substituieren.

Anwendung bei älteren Patienten

In klinischen Versuchen ergaben sich keine altersabhängigen Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit einer Behandlung mit Losartan.

Hilfsstoffe von besonderem Interesse

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit AIIRAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe «Kontraindikationen» und «Schwangerschaft, Stillzeit»).

«Duale Blockade» des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Siehe «Interaktionen».

Interaktionen

Der Metabolismus von Losartan wird durch bekannte Enzyminduktoren und -inhibitoren beeinflusst.

In klinischen pharmakokinetischen Studien wurden keine klinisch bedeutsamen Interaktionen mit folgenden Substanzen beobachtet: Hydrochlorothiazid, Digoxin, Warfarin, Cimetidin, Phenobarbital, Ketoconazol und Erythromycin. Bei Rifampicin und Fluconazol wurde über reduzierte Spiegel des aktiven Metaboliten berichtet. Die klinischen Folgen dieser Interaktionen wurden nicht evaluiert.

Wie bei anderen Arzneimitteln, welche Angiotensin II oder seine Wirkungen blockieren, kann die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolakton, Triamteren, Amilorid), Kaliumzusätzen, kaliumhaltigen Diätsalzen oder andere Arzneimittel, die das Serumkalium erhöhen können (z.B. Trimethoprim-haltige Arzneimittel), zu Erhöhung der Serumkaliumspiegel führen.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Ausscheidung von Natrium beeinflussen, kann die Ausscheidung von Lithium vermindert sein. Deshalb sollten die Serum-Lithiumwerte sorgfältig überwacht werden, falls Lithiumsalze zusammen mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verabreicht werden.

Phenobarbital als Enzyminduktor führte zu einer ca. 20 %-igen Abnahme der AUC von Losartan und seines aktiven Metaboliten. Cimetidin als Enzymhemmer führte zu einer 18 %-igen Zunahme der AUC von Losartan, nicht aber seines aktiven Metaboliten. Diese Effekte werden nicht als klinisch signifikant erachtet.

Potentielle Interaktionen von Losartan mit den oralen Antikoagulantien Acenocoumarol und Phenprocoumon wurden nicht untersucht.

Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs) inklusive selektive Cyclooxygenase-2 Inhibitoren (COX-2-Inhibitoren) können den Effekt von Diuretika und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln abschwächen. Aus diesem Grund kann die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern durch NSAIDs inklusive selektive COX-2-Inhibitoren vermindert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. älteren Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, inkl. solchen unter Diuretikatherapie), die mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln inklusive selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren behandelt werden, kann die gleichzeitige Verabreichung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, inkl. möglichem akutem Nierenversagen. Diese Effekte sind normalerweise reversibel. Deshalb sollte die Kombination bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.



Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschliesslich eines akuten Nierenversagens) erhöht. *Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen.*

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten *sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.*

Grapefruitsaft enthält Bestandteile, die CYP 450-Enzyme hemmen und die Konzentration des aktiven Metaboliten von Losartan Spirig HC senken können, was die therapeutische Wirkung verringern kann. Der Verzehr von Grapefruitsaft sollte während der Einnahme von Losartan Spirig HC vermieden werden.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Erstes Trimenon

Die Anwendung von Losartan Spirig HC wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Die Anwendung von Losartan Spirig HC im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss Losartan Spirig HC sobald wie möglich abgesetzt werden.

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

In den seltenen Fällen wo es zur Anwendung von Losartan Spirig HC keine geeignete alternative Therapie für die jeweilige Patientin gibt, muss die Mutter über das potenzielle Risiko für den Fötus in Kenntnis gesetzt werden. Regelmässige Ultraschalluntersuchungen sind durchzuführen, um die intra-amniotische Umgebung zu beurteilen. Wird ein Oligohydramnion beobachtet, muss Losartan Spirig HC abgesetzt werden, es sei denn die Behandlung wird für die Mutter als lebensrettend erachtet. Abhängig von der Schwangerschaftswoche können fetale Untersuchungen angebracht sein. Die Patientin und der Arzt sollten sich bewusst sein, dass der Fötus bereits eine dauerhafte irreversible Schädigung haben kann, bevor ein Oligohydramnion auftritt. Kinder mit einer Anamnese einer in utero Exposition durch Losartan Spirig HC, sollten engmaschig auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden.

Zweites und drittes Trimenon

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe «Präklinische Daten»).

Im Falle einer Exposition mit Losartan Spirig HC ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.



Normalerweise sind diese unerwünschten Wirkungen mit der Anwendung dieser Arzneimittel während des zweiten und dritten Trimesters assoziiert. Die meisten epidemiologischen Studien, in denen fetale Abnormalitäten nach antihypertensiver Therapie im ersten Trimester untersucht wurden, zeigten keine Unterschiede zwischen Antihypertensiva die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, und anderen Antihypertensiva. Das angemessene Management einer Hypertonie bei der Mutter ist während der Schwangerschaft wichtig, um die Folgen sowohl für Mutter als auch Fötus zu optimieren.

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Losartan in der Stillzeit vorliegen, wird Losartan nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen ist beim Lenken von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Unerwünschte Wirkungen

Liste der unerwünschten Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet:

«sehr häufig» ($\geq 1/10$)

«häufig» ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

«gelegentlich» ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$)

«selten» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$)

«sehr selten» ($< 1/10'000$)

In kontrollierten Studien bei Patienten mit essentieller Hypertonie, links-ventrikulärer Hypertrophie und Hypertension, und Typ 2 Diabetes mit Proteinurie und Hypertension, Herzinsuffizienz wurden die folgenden unerwünschten Wirkungen beobachtet:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: obere Atemwegsinfektionen.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (14 %).

In einer doppel-blinden, kontrollierten Studie bei Patienten mit Hypertension wurden Kopfschmerzen bei 14,1 % der mit Losartan behandelten Patienten beobachtet im Vergleich zu 17,2 % in der Plazebo-Gruppe.

Häufig: Schwindel.

In einer kontrollierten Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (ELITE) wurde Schwindel, unabhängig von der Kausalität, bei 15,1 % bzw. 15,4 % der mit Losartan bzw. Captopril behandelten Patienten beobachtet.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen, Tachykardie.



Gefässerkrankungen

Häufig: Hypotension.

Gelegentlich: dosisabhängige orthostatische Probleme.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, Pharyngitis, Nasenverstopfung, Sinus-Störungen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhoe, Nausea, Bauchschmerzen, Dyspepsie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie/Müdigkeit, Ödem/Schwellung, Brustschmerzen.

Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie und Proteinurie (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitsgleichgewichts»), Anstieg der ALT

Klinisch bedeutende medikamenten-bezogene Nebenwirkungen, welche in der HEAAL («Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan») Studie (siehe «Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit, HEAAL Studie») häufiger bei Patienten unter Losartan 150 mg als bei Patienten unter Losartan 50 mg auftraten, waren Hyperkaliämie, eingeschränkte Nierenfunktion, Nierenversagen, Hypotonie und Erhöhungen des Kreatinin-, Kalium- und Harnstoffgehaltes im Blut. Diese Nebenwirkungen führten aber nicht zu signifikant mehr Therapieabbrüchen bei den Patienten unter Losartan 150 mg.

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Wirkungen wurden nach Markteinführung gemeldet (Spontanmeldungen, für welche keine genauen Angaben zur Häufigkeit gemacht werden können):

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Anämie, Thrombozytopenie (selten).

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem einschliesslich Schwellung von Larynx und Glottis (Ursache für Atemwegsobstruktion) und/oder Schwellung des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder Zunge wurden selten bei Patienten unter Behandlung mit Losartan beobachtet; einige dieser Patienten hatten früher mit anderen Arzneimitteln einschliesslich ACE-Hemmern ein Angioödem durchgemacht.

Erkrankungen des Nervensystems

Migräne, Dysgeusie.

Gefässerkrankungen

Selten: Vaskulitis einschliesslich Purpura Henoch-Schoenlein.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erbrechen.

Selten: Intestinales Angioödem.



Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Urtikaria, Pruritus, Erythrodermie, Photosensibilität.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Myalgie, Arthralgie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Erektile Dysfunktion/Impotenz.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Malaise.

Untersuchungen

Leberfunktionsstörungen.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Für die orale Dosierung trat eine signifikante Letalität bei Mäusen bei 1000 mg/kg (3000 mg/m²) und bei Ratten bei 2000 mg/kg (11'800 mg/m²), entsprechend der 500-fachen oder 1000-fachen empfohlenen Tagesdosis beim Menschen auf (bezogen auf einen Patienten mit 50 kg Körpergewicht).

Beim Menschen sind nur beschränkte Angaben zur Überdosierung bekannt. Das wahrscheinlichste Anzeichen von Überdosierung müssten Blutdruckabfall und Tachykardie sein. Bradykardie könnte infolge parasympathischer (vagaler) Stimulation auftreten. Bei symptomatischem Blutdruckabfall müsste eine entsprechende, kreislaufstützende Behandlung erfolgen.

Weder Losartan noch sein aktiver Metabolit können durch Hämodialyse eliminiert werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

C09CA01

Wirkungsmechanismus

Losartan ist ein oraler Angiotensin II-Rezeptor-Antagonist (Typ AT₁). Angiotensin II bindet sich an den AT₁-Rezeptor, welcher in vielen Körpergeweben zu finden ist (z.B. glatte Gefässmuskulatur, Nebennieren, Nieren und Herz), wo es verschiedene wichtige biologische Wirkungen einschliesslich Gefässverengung und Freigabe von Aldosteron auslöst. Angiotensin II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen. Gemäss pharmakologischen und biologischen Versuchen bindet es sich selektiv an den AT₁-Rezeptor. Sowohl in vitro wie in vivo blockieren Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit (E-3174) alle physiologisch bedeutsamen Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Herkunft oder Syntheseweg.

Pharmakodynamik

Während der Verabreichung von Losartan führt die Unterdrückung der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion zu einer erhöhten Renin-Aktivität im Plasma. Die Zunahme der



Plasmareninaktivität führt zu einem Anstieg des Angiotensin II im Plasma. Trotz dieser Zunahme bleibt die blutdrucksenkende Wirkung und Verminderung der Aldosteron-Konzentration im Plasma erhalten, was auf eine wirkungsvolle Blockade der Angiotensin-II-Rezeptoren hinweist.

Losartan bindet sich selektiv an die AT₁-Rezeptoren, es bindet oder blockiert jedoch keine anderen Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, welche für die Herz-Kreislauf-Steuerung von Bedeutung sind. Das Enzym ACE (Kininase II), welches Bradykinin abbaut, wird durch Losartan nicht gehemmt. Demzufolge sind Wirkungen, welche nicht direkt auf der AT₁-Rezeptoren-Blockade beruhen, wie die Erhöhung der Bradykininwirkungen oder Ödembildung (Losartan 1.7 %, Placebo 1.9 %) nicht auf Losartan zurückzuführen.

Klinische Wirksamkeit

In klinischen Studien bewirkte eine einmal tägliche Verabreichung von Losartan bei Patienten mit leichter bis mässiger essentieller Hypertonie eine statistisch signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Diese blutdrucksenkende Wirkung blieb in klinischen Versuchen bis zu einem Jahr erhalten. Messungen des Blutdrucks am Ende des Dosierungsintervalls (24 Stunden nach Einnahme) zeigten, verglichen mit der maximalen Wirkung (nach 5 - 6 Stunden), gleichmässige Blutdruckkontrolle über 24 Stunden. Die antihypertensive Wirkung entsprach dem natürlichen Tagesrhythmus. Die Blutdrucksenkung nach Ende des Dosierungsintervalls entsprach noch 70 – 80 % der Wirkung nach 5 - 6 Stunden. Ein Absetzen der Behandlung mit Losartan hatte keinen abrupten Wiederanstieg des Blutdrucks zur Folge. Trotz der erheblichen Blutdrucksenkung hatte Losartan keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Herzfrequenz.

Bei nicht-diabetischen Patienten mit Bluthochdruck und Proteinurie, vermindert Losartan die Proteinurie, die fraktionale Ausscheidung von Albumin und IgG. Losartan erhält die glomeruläre Filtration aufrecht und reduziert die Filtrationsfraktion. Losartan bewirkte eine leichte Senkung der Harnsäurespiegel, auch während der Langzeittherapie.

Bei Patienten mit Links-Herzinsuffizienz bewirkten Dosen von 25 bis 50 mg Losartan positive hämodynamische und neurohormonale Reaktionen, wie die Erhöhung des Herzindex und die Verminderung des pulmonalen Kapillardrucks, des systemischen Gefässwiderstandes, des durchschnittlichen arteriellen Drucks, der Herzfrequenz und der Blutspiegel von Aldosteron bzw. Noradrenalin. Bei diesen herzinsuffizienten Patienten war ein Abfall des Blutdrucks dosisabhängig.

Losartan Spirig HC ist bei Männern und Frauen und bei jüngeren (bis 65-jährigen) und älteren (über 65-jährigen) Hypertonikern gleich wirksam. Obwohl Losartan bei allen Rassen blutdrucksenkend wirkt, zeigen schwarze Hypertoniker, wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, eine geringere durchschnittliche Reaktion auf die Losartan-Monotherapie als weisse Hypertoniker.

In einer Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (ELITE II), die prospektiv angelegt wurde zur Bestimmung der Mortalität, wurde eine Behandlung mit Losartan 50 mg einmal täglich (Anfangsdosis 12,5 mg erhöht auf 25 mg und 50 mg einmal täglich) verglichen mit Captopril 50 mg dreimal täglich (Anfangsdosis 12,5 mg erhöht auf 25 mg und 50 mg dreimal täglich). In dieser Studie wurden 3'152 Patienten mit Herzinsuffizienz (überwiegend NYHA Klassen II-III) über ungefähr 2 Jahre (Median 1,5 Jahre) behandelt, um abzuschätzen, ob Losartan bezüglich Senkung der Gesamtmortalität Captopril überlegen ist. Der primäre Endpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Losartan und Captopril bezüglich Senkung der Gesamttodesrate (17,7 % für Losartan und 15,9 % für Captopril, p=0,16), wohl aber einen Trend zugunsten Captopril. Eine therapeutische Äquivalenz beider Behandlungen wurde nicht nachgewiesen.

Die Studie über die Reduktion der Endpunkte bei insulinunabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) mit dem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Losartan (= Studie RENAAL) war eine grosse, weltweit durchgeführte, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multizenter-Studie. Insgesamt wurden 1'513 Typ 2 Diabetiker mit Proteinurie (751 unter Behandlung mit Losartan) überwiegend mit Bluthochdruck (96,5 %) eingeschlossen. In dieser Studie sollte gezeigt werden, dass Losartan zusätzlich zur blutdrucksenkenden Wirkung eine nierenprotektive Wirkung hat. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde die Studie so angelegt, dass in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Blutdruckwerte erzielt wurden. Patienten mit Proteinurie (>0,5 g/dl) und Serumkreatininwerten von 1,3-3,0 mg/dl wurden zusätzlich zur begleitenden konventionellen Bluthochdruckbehandlung entweder in die Gruppe mit Losartan 50 mg einmal täglich oder in die Placebogruppe eingeschlossen. In der konventionellen Therapie waren ACE-Hemmer



und Angiotensin-II-Antagonisten nicht erlaubt. Die Prüfarzte wurden instruiert, wenn erforderlich das Studienmedikament auf 100 mg einmal täglich aufzudosieren; 72 % der Patienten erhielten während ihrer Studienteilnahme die 100 mg Tagesdosis. Andere Antihypertensiva (Diuretika, Kalziumantagonisten, Alpha- oder Betablocker und zentral wirkende Arzneimittel) konnten in beiden Gruppen nach Bedarf hinzugefügt werden. Die Patienten wurden im Rahmen der Studie über 4,6 Jahre (Mittel 3,4 Jahre) weiterverfolgt.

Der primäre, kombinierte Endpunkt der Studie war zusammengesetzt aus der Verdoppelung des Serumkreatinins, terminalem Nierenversagen (Dialyse oder Nierentransplantation) oder Tod. Die Resultate zeigten eine Risikoreduktion von 16,1 % ($p=0,022$) unter Behandlung mit Losartan im Vergleich zu Placebo. In der Gruppe der mit Losartan behandelten Patienten wurden 327 primäre Ereignisse (Endpunkte) gezählt, versus 359 in der Placebogruppe. Die Resultate für die folgenden individuellen und kombinierten Bestandteile des primären Endpunkts zeigten ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion in der Behandlungsgruppe mit Losartan: Risikoreduktion von 25,3 % bezüglich der Verdoppelung des Serumkreatinins ($p=0,006$); Risikoreduktion von 28,6 % bezüglich des Endstadiums der Nierenkrankheit ($p=0,002$); Risikoreduktion von 19,9 % bezüglich des Endstadiums der Nierenkrankheit oder Tod ($p=0,009$); Risikoreduktion von 21,0 % bezüglich der Verdoppelung des Serumkreatinins oder Endstadium der Nierenkrankheit ($p=0,010$). Die Rate bezüglich Todesfälle jeglicher Ursache war nicht signifikant verschieden zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Die sekundären Endpunkte der Studie waren: Veränderung der Proteinurie; die Progressionsrate der Nierenkrankheit; der zusammengesetzte Endpunkt bezüglich Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Ursache (Hospitalisation für Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Revaskularisation, Schlaganfall, Hospitalisation für instabile Angina pectoris, oder kardiovaskulärer Todesfall). Die Resultate zeigten in der Behandlungsgruppe mit Losartan eine durchschnittliche Reduktion von 34,3 % bezüglich Ausmass der Proteinurie ($p<0,001$). Im Verlauf der Studie senkte die Behandlung mit Losartan die Rate bezüglich Abnahme der Nierenfunktion um 13,9 % ($p=0,003$) (mediane Rate der Abnahme von 18,5 %, $p=0,01$). Dieser Wert wurde als Reziprokwert der Serumkreatininkonzentration gemessen. Beim zusammengesetzten Endpunkt bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe mit Losartan (247 Ereignisse) und der Placebogruppe (268 Ereignisse).

LIFE-Studie

Die Losartan Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE) war eine grosse, multizentrische, multinationale, randomisierte, dreifach-blinde und aktiv-kontrollierte Studie mit 9193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren (Mittelwert 67 Jahre) mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie. Von den zu Studienbeginn aufgenommenen Patienten hatten 1195 (13 %) einen Diabetes mellitus, 1326 (14 %) eine isolierte systolische Hypertonie, 1468 (17 %) eine koronare Herzkrankheit und 728 (8 %) eine zerebrovaskuläre Erkrankung.

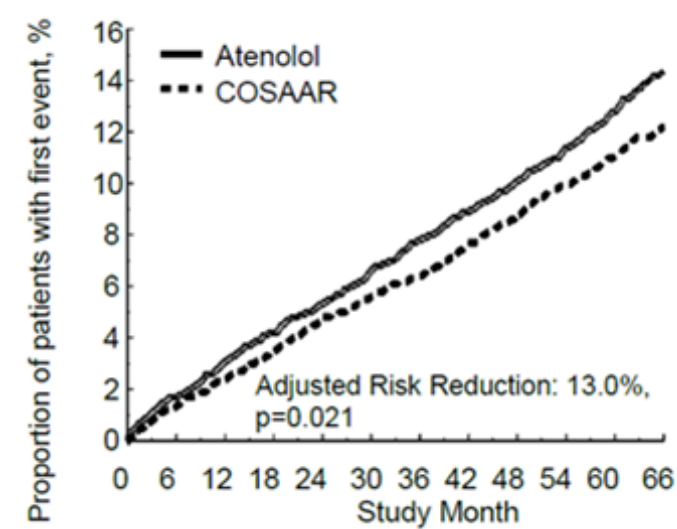
Ziel der Studie war es, einen über die Blutdrucksenkung hinausgehenden kardiovaskulär protektiven Effekt von Losartan im Vergleich zu Atenolol nachzuweisen. Der Blutdruck wurde 24 h nach Verabreichung der letzten Dosis gemessen. Dazu sollte gemäss Studiendesign eine vergleichbare Blutdrucksenkung in beiden Behandlungsgruppen erreicht werden. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg einmal täglich. Wenn der Zielblutdruck ($<140/90$ mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan oder Atenolol Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertensiva (z.B. Dosiserhöhung von Hydrochlorothiazid auf 25 mg oder Zugabe anderer Diuretika, Calciumantagonisten, alpha-Blocker, zentral wirksame Antihypertensiva, jedoch nicht ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten oder β -Blocker) zusätzlich gegeben, um den Zielblutdruck zu erreichen.

In beiden Behandlungsgruppen wurde der Blutdruck signifikant auf vergleichbare Werte gesenkt und ein vergleichbar grosser Anteil der Patienten erreichte den Zielblutdruck. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Kombination von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Ereignisse kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Losartan im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion von 13,0 % ($p=0,021$) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt führte (siehe Graphik 1).



Die statistische Signifikanz wurde in der Reduktion des Schlaganfalls gezeigt, während die kardiovaskuläre Mortalität und Myokardinfarkt-Endpunkte keine statistische Signifikanz hatten.



Graphik 1) Kaplan-Meier-Kurven des primären kombinierten Endpunkts kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt in den mit Losartan und mit Atenolol behandelten Gruppen, adjustiert auf den «Framingham Baseline Risk Score» und den Grad der EKG-dokumentierten Linksherzhypertrophie.

Die Behandlung mit Losartan reduzierte das Risiko eines Schlaganfalls im Vergleich zu Atenolol um 25 % (p=0,001). Die Rate der Ereignisse kardiovaskulärer Mortalität und Myokardinfarkt war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen. Die Wirkung von Losartan auf den primären kombinierten Endpunkt schien über den Vorteil der alleinigen Blutdrucksenkung hinauszugehen (siehe Tabelle unten).

Life Studien Endpunkte					
Ergebnis	Losartan (N=4605) n (%)	Rate*	Atenolol (N=4588) n (%)	Rate*	Risikoredu
Primärer kombinierter Endpunkt	508 (11 %)	23,8	588 (13 %)	27,9	13 %
Komponenten des primären kombinierten Endpunkts					
Kardiovaskuläre Mortalität	204 (4 %)	9,2	234 (5 %)	10,6	11 %
Schlaganfall	232 (5 %)	10,8	309 (7 %)	14,5	25 %
Myokardinfarkt	198 (4 %)	9,2	188 (4 %)	8,7	-7 %
* Pro 1000 Patientenjahre Weiterbeobachtung;					
** Adjustiert auf den «Framingham Baseline Risk Score» und auf EKG-dokumentierten Messungen der LVH.					

Andere klinische Endpunkte der LIFE Studie waren: Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Angina pectoris, koronare oder periphere Revaskularisierungsmassnahmen, sowie



Reanimation nach Herzstillstand. Es traten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit dieser Endpunkte zwischen den Behandlungsgruppen auf. Mit Losartan behandelte Patienten zeigten im Vergleich zu mit Atenolol behandelten Patienten eine signifikant grössere Reduktion der LVH-Werte im EKG.

Die Wirkung von Losartan im Vergleich zu Atenolol auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde in Subgruppen bei Patienten mit Diabetes mellitus (n=1195) und mit isolierter systolischer Hypertonie (n=1326) in der Vorgeschichte untersucht. Im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt entsprachen die Ergebnisse dieser Subgruppen dem vorteilhaften Ergebnis der Losartan-Behandlung der Studien-Gesamtpopulation: bei Diabetikern wurde eine 24 % Risikoreduktion (p=0,03) und bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (ISH) wurde eine 25 % Risikoreduktion (p=0,06) beobachtet.

Unterschiede betreffend Hautfarbe

Die in der LIFE Studie beobachteten vorteilhaften Ergebnisse von Losartan im Vergleich zu Atenolol auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gelten nicht für Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die an Bluthochdruck und linksventrikulärer Hypertrophie leiden, obwohl beide Therapeutika den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe effektiv senkten.

Dagegen senkte Losartan in der LIFE Studie im Vergleich zu Atenolol das Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei nicht-schwarzen Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie (n=8660) signifikant (p=0,003) in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt.

Es zeigte sich, dass mit Atenolol behandelte Patienten schwarzer Hautfarbe ein geringeres Risiko den kombinierten primären Endpunkt zu erreichen hatten als mit Losartan behandelte Patienten (p=0,03) schwarzer Hautfarbe. In der Subgruppe der Patienten mit schwarzer Hautfarbe (n=533; 6 % der Patienten der LIFE Studie) gab es 29 primäre Endpunkte unter den 263 mit Atenolol behandelten Patienten (11 %, 25,9 pro 1000 Patientenjahre) und 46 primäre Endpunkte unter den 270 mit Losartan behandelten Patienten (17 %, 41,8 pro 1000 Patientenjahre).

In der LIFE Studie war eine signifikant geringere Häufigkeit der Therapieabbrüche auf Grund von unerwünschten Nebenwirkungen unter Losartan im Vergleich zu Atenolol nachweisbar.

HEAAL Studie

Die «Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan» (HEAAL) Studie war eine kontrollierte klinische Studie, die weltweit bei 3'834 Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA Klassen II-IV) und einer Intoleranz auf ACE-Hemmer, durchgeführt wurde. Die Patienten wurden über 4 Jahre (Median 4,7 Jahre) beobachtet, um den Effekt von Losartan 50 mg mit demjenigen von Losartan 150 mg in Bezug auf die Reduktion der Gesamtmortalität oder der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zu vergleichen. Losartan 150 mg führte im Vergleich zu Losartan 50 mg zu einer signifikanten Risikoreduktion hinsichtlich der Gesamtmortalität oder der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.

Pharmakokinetik

Absorption

Nach oraler Einnahme wird Losartan gut absorbiert und folgt einem *first-pass* Effekt, wobei ein aktiver Carboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet werden. Die Bioverfügbarkeit von Losartan-Tabletten beträgt ungefähr 33 %. Durchschnittliche Spitzenkonzentrationen von Losartan werden nach 1 Stunde, die des aktiven Metaboliten nach 3 bis 4 Stunden erreicht. Bei gleichzeitiger Einnahme mit einer normalen Mahlzeit wurden im Plasmakonzentrationsprofil von Losartan keine klinisch signifikanten Veränderungen beobachtet.

Distribution

Sowohl Losartan und sein aktiver Metabolit sind zu mindestens 99 % an Plasmaproteine, vor allem Albumin gebunden. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter. Versuche an Ratten zeigten, dass Losartan die Blut-Liquorschranke kaum durchdringt.

Metabolismus



Ungefähr 14 % einer peroral verabreichten Losartan-Dosis werden zum aktiven Metaboliten umgewandelt. In vitro Studien zeigen, dass Cytochrom P450 2C9 und 3A4 an der Umwandlung von Losartan in seine Metaboliten beteiligt sind. Bei 1 % der Patienten wurde aufgrund eines genetisch bestimmten Enzymdefekts eine geringere Umwandlung beobachtet (weniger als 1 % der Dosis im Vergleich zu 14 % der Dosis bei normalen Patienten). Nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Losartan ist die im Plasma zirkulierende Radioaktivität hauptsächlich auf Losartan und seinen aktiven Metaboliten zurückzuführen.

Neben dem aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet, so zwei Hauptmetaboliten durch Hydroxylierung der Butylseitenkette und ein weiterer Metabolit, ein N-2 Tetrazole Glucuronid.

Elimination

Die Plasma-Clearance von Losartan beträgt 600 ml/min, beim aktiven Metaboliten 50 ml/min. Die renale Clearance von Losartan ist 74 ml/min, resp. beim aktiven Metaboliten 26 ml/min. Bei oraler Verabreichung werden ungefähr 4 % der Dosis unverändert, ungefähr 6 % der Dosis als aktiver Metabolit im Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Losartan und seinem aktiven Metaboliten verlaufen bis zu Dosen von 200 mg Losartan linear.

Nach oraler Einnahme nehmen die Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten polyexponentiell ab mit einer Halbwertszeit von ca. 2 bzw. 6 - 9 Stunden. Bei einmaliger Tagesdosierung mit 100 mg kommt es weder bei Losartan noch beim aktiven Metaboliten zu einer signifikanten Kumulation im Plasma.

Sowohl biliäre wie renale Ausscheidung tragen zur Elimination von Losartan und dessen Metaboliten bei. Nach oraler Einnahme von ¹⁴C-markiertem Losartan werden beim Menschen 35 % der Radioaktivität im Urin und 58 % im Stuhl wiedergefunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Patienten mit leichter bis mässiger alkoholischer Leberzirrhose waren nach peroraler Einnahme die Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten im Vergleich zu jungen, gesunden Männern 5-, bzw. 1,7-fach erhöht.

Weder Losartan noch sein aktiver Metabolit können durch Hämodialyse eliminiert werden.

Präklinische Daten

Die präklinischen Studien, einschliesslich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe induzierte die Verabreichung von Losartan eine Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einen Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Serum sowie gelegentliche Erhöhungen des Serum-Kreatinins, eine Abnahme im Herzgewicht (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinale Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien). Wie bei anderen Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, wurde bei Losartan die Induktion von unerwünschten Wirkungen auf die späte fetale Entwicklung, die zu fetalem Tod und Missbildungen führen, gezeigt.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern und ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

69744 (Swissmedic)

Packungen

Losartan Spirig HC 50 mg: Packungen mit 28 und 98 Filmtabletten mit Bruchrille, teilbar. [B]



Losartan Spirig HC 100 mg: Packungen mit 28 und 98 Filmdtabletten. [B]

Losartan Spirig HC 12,5 mg: Starterpackung mit 7 Filmdtabletten (zur Einleitung der Therapie bei Herzinsuffizienz). [B]

Zulassungsinhaberin

Spirig HealthCare AG, 4622 Egerkingen

Stand der Information

April 2025

