

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lorista 25
25 mg filmom obalené tablety
Lorista 50
50 mg filmom obalené tablety
Lorista 100
100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lorista 25:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg draselnej soli losartanu, čo zodpovedá 22,9 mg losartanu.

Lorista 50:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg draselnej soli losartanu, čo zodpovedá 45,8 mg losartanu.

Lorista 100:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg draselnej soli losartanu, čo zodpovedá 91,5 mg losartanu.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Lorista 25: Každá filmom obalená tableta obsahuje 27,3 mg monohydrátu laktózy.

Lorista 50: Každá filmom obalená tableta obsahuje 54,7 mg monohydrátu laktózy.

Lorista 100: Každá filmom obalená tableta obsahuje 109,3 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Lorista 25: žlté oválne mierne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Lorista 50: biele okrúhle mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami a s deliacou ryhou na jednej strane. Deliaci ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Lorista 100: biele oválne mierne bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých a u detí a dospievajúcich vo veku 6 – 18 rokov.
- Liečba renálneho ochorenia u dospelých pacientov s hypertenziou a s diabetom mellitus 2. typu s proteinúriou $\geq 0,5$ g/deň ako súčasť antihypertenznej liečby (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Liečba chronického zlyhávania srdca (u dospelých pacientov), keď sa liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) nepovažuje za vhodnú z dôvodu neznášanlivosti, *najmä kašľa*, alebo kontraindikácie. Pacienti so zlyháváním srdca, ktorí sú stabilizovaní inhibítorm ACE, nemajú prechádzať na losartan. Pacienti majú mať ejekčnú frakciu ľavej

- komory $\leq 40\%$ a majú byť klinicky stabilizovaní nastaveným terapeutickým režimom chronického zlyhávania srdca.
- Zníženie rizika mozgovej príhody u dospelých hypertenzných pacientov s hypertrofiou ľavej komory dokumentovanou EKG (pozri časť 5.1 Štúdia LIFE, Rasa).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Zvyčajná začiatočná a udržiavacia dávka je pre väčšinu pacientov 50 mg jedenkrát denne. Maximálny antihypertenzný účinok sa dosiahne v priebehu 3 až 6 týždňov od začiatku liečby. U niektorých pacientov možno dosiahnuť lepší výsledok liečby zvýšením dávky na 100 mg jedenkrát denne (ráno).

Losartan sa môže podávať s inými antihypertenzívami, najmä diuretikami (napr. hydrochlórtiazidom) (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Hypertenzní pacienti s diabetom mellitus 2. typu s proteinúriou $\geq 0,5$ g/deň

Zvyčajná začiatočná dávka je 50 mg jedenkrát denne. Na základe odpovede krvného tlaku po jednom mesiaci od začiatku liečby je možné zvýšiť dávku na 100 mg jedenkrát denne. Losartan sa môže podávať s inými antihypertenzívami (napr. diuretikami, blokátormi vápnikových kanálov, alfa- alebo betablokátormi a centrálnymi pôsobiacimi liečivami) (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1), ako aj s inzulínom a inými bežne používanými hypoglykemikami (napr. derivátmi sulfonylmočoviny, glitazónmi a inhibítormi glukozidázy).

Zlyhávanie srdca

Zvyčajná začiatočná dávka losartanu u pacientov so zlyhávaním srdca je 12,5 mg jedenkrát denne. Dávka sa má spravidla titrovať v týždňových intervaloch (t. j. 12,5 mg denne, 25 mg denne, 50 mg denne, 100 mg denne, až na maximálnu dávku 150 mg jedenkrát denne) podľa znášanlivosti dávky pacientom.

Zníženie rizika mozgovej príhody u hypertenzných pacientov s hypertrofiou ľavej komory dokumentovanou EKG

Zvyčajná úvodná dávka je 50 mg losartanu jedenkrát denne. Podľa odpovede krvného tlaku možno pridať nízku dávku hydrochlórtiazidu a/alebo zvýšiť dávku losartanu na 100 mg jedenkrát denne.

Osobitné populácie

Pacienti s depléciou intravaskulárneho objemu:

U pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu (napr. liečených vysokými dávkami diuretik) sa má zvážiť začiatočná dávka 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a hemodialyzovaní pacienti:

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov nie je potrebná úprava začiatočného dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene v anamnéze sa má zvážiť nižšia dávka. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie je skúsenosť s liečbou. Preto je losartan kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

6 mesiacov – menej ako 6 rokov

Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku od 6 mesiacov do menej ako 6 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale nie sú žiadne odporúčania pre dávkovanie.

6 až 18 rokov

Pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 20 až < 50 kg, ktorí dokážu prehltnúť tablety, je odporúčaná dávka 25 mg jedenkrát denne. Vo výnimočných prípadoch je možné dávku zvýšiť na maximálne 50 mg jedenkrát denne. Dávkovanie sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku.

U pacientov s telesnou hmotnosťou > 50 kg je zvyčajná dávka 50 mg jedenkrát denne. Vo výnimočných prípadoch je možné dávku upraviť na maximálne 100 mg jedenkrát denne. Dávky vyššie ako 1,4 mg/kg (alebo prekračujúce 100 mg) denne sa u pediatrických pacientov neskúmali.

Losartan sa neodporúča užívať u detí mladších ako 6 rokov z dôvodu nedostatočných údajov v týchto skupinách pacientov.

Losartan sa neodporúča u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie < 30 ml/min/1,73 m², pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri tiež časť 4.4).

Losartan sa neodporúča ani u detí s poruchou funkcie pečene (pozri tiež časť 4.4).

Starší ľudia

Hoci sa má u pacientov vo veku nad 75 rokov zväziť začatie liečby dávkou 25 mg, u starších ľudí zvyčajne nie je potrebná úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Tablety losartanu sa majú prehltnúť a zapíť pohárom vody. Losartan sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Závažná porucha funkcie pečene.

Súbežné užívanie Loristy s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

Angioedém. Pacientov s angioedémom v anamnéze (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) je potrebné starostlivo sledovať (pozri časť 4.8).

Hypotenzia a nerovnováha elektrolytov/tekutín

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom prudkej diuretickej liečby, dietetického obmedzenia soli, hnačky alebo vracania sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia, najmä po prvej dávke a po zvýšení dávky. Tieto stavy sa majú pred podaním losartanu korigovať alebo sa má použiť nižšia začiatková dávka (pozri časť 4.2). Toto sa týka aj detí vo veku 6 – 18 rokov.

Nerovnováha elektrolytov

Nerovnováha elektrolytov je častá u pacientov s poruchou funkcie pečene s diabetom alebo bez diabetu a je potrebné ju upraviť. V klinickej štúdií vykonanej u pacientov s diabetom 2. typu s nefropatiou bola incidencia hyperkaliémie vyššia v skupine liečenej losartanom v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo (pozri časť 4.8). Preto sa majú pozorne sledovať plazmatické koncentrácie draslíka, ako aj hodnoty klirensu kreatinínu, starostlivo majú byť sledovaní najmä pacienti so zlyhávaním srdca a klirensom kreatinínu medzi 30 – 50 ml/min.

Súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka a náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať draslík v sére (napr. lieky obsahujúce trimetoprim) s losartanom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených blokátormi receptorov angiotenzínu II, vrátane losartanu, bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení blokátorov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba losartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov, ktoré poukazujú na významne zvýšené plazmatické koncentrácie losartanu u cirhotických pacientov, sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene v anamnéze zvážiť nižšia dávka. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie je žiadna terapeutická skúsenosť s losartanom. Preto sa losartan nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Losartan sa neodporúča u detí s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

V dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín boli hlásené zmeny v renálnej funkcii vrátane zlyhania obličiek (najmä u pacientov, ktorých renálna funkcia závisí od systému renín-angiotenzín-aldosterón, ako sú pacienti so závažnou srdcovou insuficienciou alebo pacienti s existujúcou renálnou dysfunkciou).

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, bolo u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky hlásené zvýšenie močoviny v krvi a kreatinínu v sére; tieto zmeny renálnej funkcie môžu byť po ukončení liečby reverzibilné. U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky sa má losartan užívať s opatrnosťou.

Použitie u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek

Losartan sa neodporúča u detí s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2).

Počas liečby losartanom sa má pravidelne sledovať funkcia obličiek, pretože sa môže zhoršiť. To sa týka najmä prípadov, keď sa losartan podáva v prítomnosti ďalších ochorení (horúčka, dehydratácia), pri ktorých je pravdepodobnosť zhoršenia funkcie obličiek.

Súbežné použitie losartanu a inhibítorov ACE viedlo k zhoršeniu funkcie obličiek. Preto sa ich súbežné užívanie neodporúča (pozri časť 4.5).

Transplantácia obličky

Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov s nedávnou transplantáciou obličky.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva účinkujúce prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa použitie losartanu neodporúča.

Koronárna choroba srdca a cerebrovaskulárne ochorenie

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickým kardiovaskulárnym a cerebrovaskulárnym ochorením by mohlo viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

Zlyhávanie srdca

U pacientov so zlyhávaním srdca s poruchou funkcie obličiek alebo bez nej, existuje tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín, riziko vzniku závažnej arteriálnej hypotenzie a (často akútnej) poruchy funkcie obličiek.

U pacientov so zlyháváním srdca a súbežnou závažnou poruchou funkcie obličiek, u pacientov so závažným zlyháváním srdca (IV. trieda NYHA), ako aj u pacientov so zlyháváním srdca a symptomatickými život ohrozujúcimi srdcovými arytmiami nie je dostatočná terapeutická skúsenosť s losartanom. Preto sa má v týchto skupinách pacientov losartan používať s opatrnosťou. Kombinácia losartanu s betablokátorom sa má používať opatrne (pozri časť 5.1).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou je potrebná osobitná opatrnosť.

Gravidita

Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) sa nesmú začať užívať počas gravidity. Ak sa nepovažuje pokračovanie liečby losartanom za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba losartanom sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné varovania a upozornenia

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), losartan a iné blokátory angiotenzínu II sú očividne menej účinné pri znižovaní krvného tlaku u ľudí čiernej pleti ako u ľudí inej farby pleti, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie nízkych hladín renínu v populácii hypertenzných pacientov čiernej pleti.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Lorista obsahuje monohydrát laktózy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzívny účinok losartanu. Súbežné používanie s inými liečivami, ktoré môžu vyvolať hypotenziu ako nežiaducu reakciu (ako sú tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, baklofén a amifostín), môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Losartan je metabolizovaný predovšetkým cytochrómom P450 (CYP) 2C9 na aktívny metabolit, karboxylovú kyselinu. V klinickom skúšaní sa zistilo, že flukonazol (inhibítor CYP2C9) znižuje expozíciu aktívnemu metabolitu približne o 50 %. Zistilo sa, že súbežná liečba losartanom s rifampicínom (induktorom metabolických enzýmov) vyvolala 40 % zníženie plazmatickej koncentrácie aktívneho metabolitu. Klinický význam tohto účinku nie je známy. Pri súbežnej liečbe s fluvastatínom (slabým inhibítorom CYP2C9) sa nezistil žiaden rozdiel v expozícii.

Tak ako pri iných liečivách, ktoré blokujú angiotenzín II alebo jeho účinky, súbežné používanie iných liečiv, ktoré zadržujú draslík (napr. draslík šetriacich diuretik: amiloridu, triamterénu, spironolaktónu) alebo môžu zvýšiť hladiny draslíka (napr. heparín, lieky obsahujúce trimetoprim), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík, môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére. Súbežná liečba sa neodporúča.

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi boli hlásené reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Veľmi zriedkavé prípady boli tiež hlásené pri blokátoroch receptorov angiotenzínu II. Súbežné podávanie lítia a losartanu sa má vykonávať s opatrnosťou. Ak sa táto kombinácia preukáže ako nevyhnutná, počas súbežného používania sa odporúča monitorovať hladiny lítia v sére.

Ak sa blokátory angiotenzínu II podávajú súbežne s nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSA, t.j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizápalových dávkach a neselektívnymi NSA), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné použitie blokátorov angiotenzínu II alebo diuretík a NSA môže viesť k vyššiemu riziku zhoršenia renálnej funkcie vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, najmä u pacientov s existujúcou slabou renálnou funkciou. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má zväžiť monitorovanie renálnej funkcie po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Grapefruitová šťava obsahuje zložky, ktoré inhibujú enzýmy CYP450 a môže znížiť koncentráciu aktívneho metabolitu losartanu, čo môže oslabiť terapeutický účinok. Je potrebné vyhnúť sa konzumácii grapefruitovej šťavy počas užívania tabliet losartanu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Podávanie losartanu sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie losartanu je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Hoci neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri blokátoroch receptorov angiotenzínu II (ARB, *angiotensin receptor blockers*), pre túto skupinu liečiv môžu existovať podobné riziká. Ak sa nepovažuje pokračovanie liečby ARB za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba losartanom sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe ARB počas druhého a tretieho trimestra gravidity spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, retardáciu osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3). Ak došlo k expozícii ARB od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

U dojčiat, ktorých matky užívali losartan, treba starostlivo sledovať výskyt hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože o použití losartanu počas dojčenia nie sú dostupné žiadne informácie, losartan sa neodporúča počas dojčenia a vhodnejšie sú alternatívne liečby s lepšie preukázanými profilmi bezpečnosti, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné mať na zreteli, že pri užívaní antihypertenznej liečby sa môže niekedy vyskytnúť závrat alebo ospalosť, najmä na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Losartan sa hodnotil v nasledujúcich klinických skúšaniach:

- v kontrolovanom klinickom skúšaní u > 3 000 dospelých pacientov s esenciálnou hypertenziou vo veku 18 rokov a starších,
- v kontrolovanom klinickom skúšaní u 177 hypertenzných pediatrických pacientov vo veku 6 – 16 rokov,
- v kontrolovanom klinickom skúšaní u > 9 000 hypertenzných pacientov vo veku 55 – 80 rokov s hypertrofiou ľavej komory (pozri časť 5.1, Štúdia LIFE),
- v kontrolovaných klinických skúšaniach u > 7 700 dospelých pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (pozri časť 5.1, Štúdia ELITE I, ELITE II a HEAAL),
- v kontrolovanom klinickom skúšaní u > 1 500 pacientov s diabetom 2. typu vo veku 31 rokov a starších s proteinúriou (pozri časť 5.1, Štúdia RENAAL)

V týchto klinických skúšaniach bol najčastejším nežiaducim účinkom závrat.

Frekvencia nižšie uvedených nežiaducich reakcií je stanovená podľa nasledujúcej konvencie:

- veľmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich účinkov zistená z placebom kontrolovaných klinických štúdií a postmarketingových skúseností

Nežiaduci účinok	Frekvencia nežiaducich účinkov podľa indikácie				Iné
	Hypertenzia	Hypertenzní pacienti s hypertrofiou ľavej komory	Chronické zlyhávanie srdca	Hypertenzní pacienti s diabetom mellitus 2. typu	
Poruchy krvi a lymfatického systému					
anémia			časté		neznáme
trombocytopénia					neznáme
Poruchy imunitného systému					
Reakcie z precitlivenosti, anafylaktické reakcie, angioedém* a vaskulitída**					zriedkavé
Psychické poruchy					
depresia					neznáme
Poruchy nervového systému					
závrat	časté	časté	časté	časté	
somnolencia	menej časté				
bolesť hlavy	menej časté		menej časté		
poruchy spánku	menej časté				
parestézia			zriedkavé		
migréna					neznáme
poruchy chuti					neznáme
Poruchy ucha a labyrintu					

Nežiaduci účinok	Frekvencia nežiaducich účinkov podľa indikácie				Iné
	Hypertenzia	Hypertenzní pacienti s hypertrofiou ľavej komory	Chronické zlyhávanie srdca	Hypertenzní pacienti s diabetom mellitus 2. typu	
závrat	časté	časté			
tinitus					neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					
palpitácie	menej časté				
angína pectoris	menej časté				
synkopa			zriedkavé		
atriálna fibrilácia			zriedkavé		
cerebrovaskulárna príhoda			zriedkavé		
Poruchy ciev					
(ortostatická) hypotenzia (vrátane ortostatických účinkov súvisiacich s dávkou)	menej časté		časté	časté	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					
dyspnoe			menej časté		
kašeľ			menej časté		neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu					
bolesť brucha	menej časté				
zápcha	menej časté				
hnačka			menej časté		neznáme
nauzea			menej časté		
vracanie			menej časté		
intestinálny angioedém					zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest					
pankreatitída					neznáme
hepatitída					zriedkavé
abnormálne funkcie pečene					neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva					
urtikária			menej časté		neznáme
pruritus			menej časté		neznáme
vyrážka	menej časté		menej časté		neznáme
fotosenzitivita					neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					
myalgia					neznáme
artralgia					neznáme
rabdomyolýza					neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest					
porucha funkcie obličiek			časté		
renálne zlyhanie			časté		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					
erektilná dysfunkcia/ impotencia					neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					
asténia	menej časté	časté	menej časté	časté	
únava	menej časté	časté	menej časté	časté	
edém	menej časté				
malátnosť					neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					

Nežiaduci účinok	Frekvencia nežiaducich účinkov podľa indikácie				Iné
	Hypertenzia	Hypertenzní pacienti s hypertrofiou ľavej komory	Chronické zlyhávanie srdca	Hypertenzní pacienti s diabetom mellitus 2. typu	
hyperkaliémia	časté		menej časté †	časté‡	
zvýšené hladiny alanín-aminotransferázy (ALT) §	zriedkavé				
zvýšenia močoviny v krvi, kreatinínu a draslíka v sére			časté		
hyponatriémia					neznáme
hypoglykémia				časté	

* vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, tváre, pier, hltana a/alebo jazyka (spôsobujúceho obštrukciu dýchacích ciest); u niektorých z týchto pacientov bol angioedém hlásený už v minulosti v súvislosti s podávaním iných liekov vrátane inhibítorov ACE.

** vrátane Henoch-Schönleinovej purpury.

‖ najmä u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu, napr. so závažným zlyhávaním srdca alebo liečených vysokými dávkami diuretík.

† časté u pacientov, ktorí dostali 150 mg losartanu namiesto 50 mg losartanu.

‡ v klinickej štúdii uskutočnenej u pacientov s diabetom 2. typu s nefropatiou došlo u 9,9 % pacientov liečených tabletami losartanu a u 3,4 % pacientov dostávajúcich placebo k vzniku hyperkaliémie > 5,5 mmol/l.

§ zvyčajne sa po prerušení liečby upravili.

Nasledujúce nežiaduce účinky sa vyskytli častejšie u pacientov, ktorí dostali losartan ako u pacientov, ktorí dostali placebo (frekvencia neznáma): bolesť chrbta, infekcie močových ciest a príznaky podobné chrípke.

Poruchy obličiek a močových ciest

Následkom inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón boli u rizikových pacientov hlásené zmeny vo funkcii obličiek vrátane renálneho zlyhania; tieto zmeny vo funkcii obličiek môžu byť reverzibilné po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich účinkov u pediatrických pacientov sa zdá byť podobný profilu pozorovanému u dospelých pacientov. Údaje v pediatrickej populácii sú obmedzené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky intoxikácie

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii len obmedzené údaje. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by bola hypotenzia a tachykardia. Následkom parasimpatikovej (vágovej) stimulácie by mohlo dôjsť k bradykardii.

Liečba intoxikácie

Ak dôjde k symptomatickej hypotenzii, má sa nasadiť podporná liečba.

Opatrenia závisia od času užitia lieku a druhu a závažnosti príznakov. Prioritou je zabezpečiť stabilizáciu kardiovaskulárneho systému. Po perorálnom užití je indikované podanie dostatočnej dávky aktívneho uhlia. Následne sa majú dôsledne monitorovať vitálne parametre. Ak je to potrebné, vitálne parametre sa majú korigovať.

Losartan, ani jeho aktívny metabolit sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB), samotné, ATC kód: C09CA01

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Losartan je syntetický perorálny blokátor receptorov angiotenzínu II (typ AT₁). Angiotenzín II, silný vazokonstriktor, je primárny aktívny hormón systému renín/angiotenzín a je dôležitým determinantom patofyziológie hypertenzie. Angiotenzín II sa viaže na AT₁ receptory, ktoré sa nachádzajú v mnohých tkanivách (hladké svalstvo ciev, nadobličky, obličky a srdce) a vyvoláva niekoľko dôležitých biologických účinkov vrátane vazokonstrikcie a uvoľňovania aldosterónu. Angiotenzín II tiež stimuluje proliferáciu buniek hladkého svalu.

Losartan selektívne blokuje AT₁ receptor. *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktívny metabolit – karboxylová kyselina E-3174 blokujú všetky fyziologicky relevantné účinky angiotenzínu II, bez ohľadu na jeho zdroj alebo dráhu jeho syntézy.

Losartan nemá agonistický účinok, ani neblokuje iné hormonálne receptory alebo iónové kanály dôležité v kardiovaskulárnej regulácii. Okrem toho losartan neinhibuje ACE (kininázu II), enzým, ktorý degraduje bradykinín. Preto nedochádza k umocneniu nežiaducich účinkov sprostredkovaných bradykinínom.

Odstránenie negatívnej spätnej väzby angiotenzínu II na sekréciu renínu vedie počas podávania losartanu ku zvýšeniu plazmatickej reninovej aktivity (PRA). Zvýšenie PRA vedie k zvýšeniu hladiny angiotenzínu II v plazme. Napriek týmto zvýšeniam ostáva antihypertenzný účinok a supresia koncentrácie plazmatického aldosterónu zachovaná, čo svedčí o účinnej blokáde receptorov angiotenzínu II. Po ukončení liečby losartanom hodnoty PRA a angiotenzínu II klesli v priebehu troch dní na svoje východiskové hodnoty.

Losartan aj jeho hlavný aktívny metabolit majú oveľa väčšiu afinitu k AT₁ receptorom než k AT₂ receptorom. Na základe porovnania hmotností je aktívny metabolit 10- až 40-krát účinnejší ako losartan.

V štúdií osobitne navrhutej na hodnotenie incidencie kašľa u pacientov liečených losartanom v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi ACE bola incidencia kašľa, hlásená pacientmi, ktorí užívali losartan alebo hydrochlórtiazid, podobná a bola signifikantne nižšia ako u pacientov liečených inhibítormi ACE. Navyše bola v celkovej analýze 16 dvojito zaslepených klinických skúšaní u 4 131 pacientov incidencia spontánne hláseného kašľa podobná u pacientov liečených losartanom (3,1 %) ako u pacientov s placebom (2,6 %) alebo hydrochlórtiazidom (4,1 %), zatiaľ čo incidencia kašľa pri inhibítormi ACE bola 8,8 %.

U nediabetických hypertenzných pacientov s proteinúriou podávanie draselnej soli losartanu významne znižuje proteinúriu, frakčnú exkréciu albumínu a IgG. Losartan zachováva rýchlosť glomerulárnej filtrácie a znižuje filtračnú frakciu.

Losartan vo všeobecnosti spôsobuje pokles kyseliny močovej v sére (zvyčajne < 0,4 mg/dl), ktorý počas dlhodobej terapie pretrvával.

Losartan nemá účinok na autonómne reflexy a nemá pretrvávajúci účinok na noradrenalin v plazme.

U pacientov so zlyhávaním ľavej komory vyvolal losartan v dávkach 25 mg a 50 mg pozitívne hemodynamické a neurohormonálne účinky, ako sú zvýšenie kardiálneho indexu a pokles tlaku v zaklinení pulmonálnych kapilár, pokles systémovej cievnej rezistencie, priemerného systémoveho arteriálneho tlaku a srdcovej frekvencie a pokles hladín cirkulujúceho aldosterónu a noradrenalinu. Výskyt hypotenzie bol u pacientov so zlyhávaním srdca závislý od dávky.

Štúdie hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách viedlo podávanie losartanu jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne závažnou esenciálnou hypertenziou ku štatisticky významnému poklesu systolického a diastolického krvného tlaku. Merania krvného tlaku 24 hodín po dávke v porovnaní s meraním 5 – 6 hodín po dávke preukázali zníženie krvného tlaku počas 24 hodín, pričom prirodzený denný rytmus ostal zachovaný. Zníženie krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu bolo 70 – 80 % v porovnaní s účinkom pozorovaným 5 – 6 hodín po dávke.

Ukončenie liečby losartanom u hypertenzných pacientov nevedlo k prudkému vzostupu krvného tlaku (*rebound* fenomén). Napriek výraznému zníženiu krvného tlaku nemal losartan klinicky významný účinok na srdcový rytmus.

Losartan je rovnako účinný u mužov aj žien a u mladších (pod 65 rokov) aj starších hypertenzných pacientov.

Štúdia LIFE

Štúdia LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) bola randomizovaná, trojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia s 9 193 pacientmi s hypertenziou vo veku 55 až 80 rokov s EKG-dokumentovanou hypertrofiou ľavej komory. Pacienti boli randomizovaní do skupín, v ktorých dostávali losartan 50 mg jedenkrát denne alebo atenolol 50 mg jedenkrát denne. Ak sa nedosiahol cieľový krvný tlak (< 140/90 mmHg), najskôr sa pridala hydrochlórtiazid (12,5 mg) a ak to bolo potrebné, dávka losartanu alebo atenololu sa následne zvýšila na 100 mg jedenkrát denne. Ak to bolo potrebné na dosiahnutie cieľového krvného tlaku, pridali sa iné antihypertenzíva okrem inhibítorov ACE, blokátorov angiotenzínu II alebo betablokátorov.

Priemerná dĺžka sledovania bola 4,8 roka.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol kompozit kardiovaskulárnej morbidita a mortality hodnotený poklesom kombinovanej incidencie kardiovaskulárnej smrti, cievej mozgovej príhody a infarktu myokardu. V oboch skupinách došlo k signifikantnému zníženiu krvného tlaku na porovnateľné hodnoty. U pacientov, ktorí dosiahli primárny kompozitný cieľový ukazovateľ, viedla liečba losartanom v porovnaní s atenololom k 13,0 % zníženiu rizika ($p = 0,021$, 95 % interval spoľahlivosti 0,77 – 0,98). Toto bolo spôsobené predovšetkým poklesom incidencie cievej mozgovej príhody. Liečba losartanom znížila riziko vzniku cievej mozgovej príhody v porovnaní s atenololom o 25 % ($p = 0,001$, 95 % interval spoľahlivosti 0,63 – 0,89). Výskyt kardiovaskulárnej smrti a infarktu myokardu sa medzi týmito liečebnými skupinami signifikantne nelíšil.

Rasa

V štúdiu LIFE mali pacienti čiernej pleti liečení losartanom vyššie riziko vzniku primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa, t. j. kardiovaskulárnej príhody (napr. infarktu myokardu, kardiovaskulárnej smrti) a najmä cievej mozgovej príhody ako pacienti čiernej pleti liečení atenololom. Preto sa výsledky pozorované pri losartane v porovnaní s atenololom v štúdiu LIFE s ohľadom na kardiovaskulárnu morbiditu/mortalitu nevzťahujú na pacientov čiernej pleti s hypertenziou a hypertrofiou ľavej komory.

Štúdia RENAAL

Štúdia RENAAL (*The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) bola kontrolovaná klinická štúdia vykonaná celosvetovo u 1 513 pacientov s diabetom 2. typu s proteinúriou s hypertenziou alebo bez hypertenzie. Losartanom bolo liečených 751 pacientov. Cieľom tejto štúdie bolo okrem prínosu zníženia krvného tlaku preukázať nefroprotektívny účinok draselnej soli losartanu.

Pacienti s proteinúriou a kreatinínom v sére 1,3 – 3,0 mg/dl boli randomizovaní do skupín, v ktorých dostávali losartan 50 mg jedenkrát denne, v prípade nutnosti titrovaný tak, aby sa dosiahla odpoveď krvného tlaku alebo dostávali placebo, a to na pozadí konvenčnej antihypertenznej liečby s výnimkou ACE inhibítorov a blokátorov angiotenzínu II.

Investigátori boli inštruovaní, aby titrovali skúmaný liek na 100 mg denne, ak to bolo vhodné; 72 % pacientov užívalo väčšinu času dávku 100 mg denne. Iné antihypertenzíva (diuretiká, blokátory vápnika, blokátory alfa- a beta-receptorov a tiež centrálné pôsobiace antihypertenzíva) sa mohli podľa potreby v oboch skupinách pridať ako doplnková liečba. Pacienti boli sledovaní až do 4,6 roka (priemerne 3,4 roka).

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bol kompozitný cieľový ukazovateľ zdvojnásobenia sérového kreatinínu, terminálne štádium renálneho zlyhania (potreba dialýzy alebo transplantácie) alebo smrť.

Výsledky ukázali, že liečba losartanom (327 prípadov) v porovnaní s placebom (359 prípadov) viedla k zníženiu rizika o 16,1 % ($p = 0,022$) v počte pacientov, ktorí dosiahli primárny kompozitný cieľový ukazovateľ. Čo sa týka nasledovných individuálnych a kombinovaných komponentov primárneho cieľového ukazovateľa, výsledky ukázali signifikantné zníženie rizika v skupine liečenej losartanom: zníženie rizika o 25,3 % pre zdvojnásobenie kreatinínu v sére ($p = 0,006$); zníženie rizika o 28,6 % pre terminálne štádium zlyhania obličiek ($p = 0,002$); zníženie rizika o 19,9 % pre terminálne štádium renálneho zlyhania alebo smrť ($p = 0,009$); zníženie rizika o 21,0 % pre zdvojnásobenie kreatinínu v sére alebo terminálne štádium renálneho zlyhania ($p = 0,01$).

Počet úmrtí z akejkoľvek príčiny sa medzi oboma liečebnými skupinami signifikantne nelíšil. V tejto štúdií bol losartan spravidla dobre znášaný, čo je preukázané počtom prerušení liečby z dôvodu nežiaducich reakcií, ktorý bol porovnateľný so skupinou, ktorá dostávala placebo.

Štúdia HEAAL

Štúdia HEAAL (*The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) bola kontrolovaná klinická štúdia vykonaná celosvetovo u 3 834 pacientov vo veku 18 až 98 rokov so zlyhávaním srdca (II. – IV. trieda NYHA), ktorí netolerovali liečbu ACE inhibítorom. Pacienti boli randomizovaní do skupín, v ktorých dostávali losartan 50 mg jedenkrát denne alebo losartan 150 mg, a to na pozadí konvenčnej liečby s výnimkou ACE inhibítorov.

Pacienti boli sledovaní viac ako 4 roky (priemerne 4,7 roka). Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bol kompozitný cieľový ukazovateľ úmrtí z akejkoľvek príčiny alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca.

Výsledky ukázali, že liečba losartanom 150 mg (828 prípadov) v porovnaní s losartanom 50 mg (889 prípadov) viedla k zníženiu rizika o 10,1 % ($p = 0,027$, 95 % interval spoľahlivosti 0,82 – 0,99) v počte pacientov, ktorí dosiahli primárny kompozitný cieľový ukazovateľ. Toto bolo spôsobené predovšetkým znížením incidencie hospitalizácie pre zlyhávanie srdca. Liečba losartanom 150 mg znížila riziko hospitalizácie pre zlyhávanie srdca v porovnaní s losartanom 50 mg o 13,5 % ($p = 0,025$, 95 % interval spoľahlivosti 0,76 – 0,98). Počet všetkých prípadov úmrtia z akejkoľvek príčiny sa medzi oboma liečebnými skupinami signifikantne nelíšil. Porucha funkcie obličiek, hypotenzia a hyperkaliémia boli v skupine so 150 mg častejšie ako v skupine s 50 mg, napriek tomu tieto nežiaduce účinky nevedli k signifikantne vyššiemu počtu prerušení liečby v skupine s dávkou 150 mg.

Štúdie ELITE I a ELITE II

V štúdií ELITE uskutočnenej počas 48 týždňov u 722 pacientov so zlyhávaním srdca (II. – IV. trieda NYHA) nebol medzi pacientmi liečenými losartanom a pacientmi liečenými kaptoprilom pozorovaný žiaden rozdiel týkajúci sa primárneho cieľového ukazovateľa – dlhodobej zmeny v renálnej funkcii. Pozorovanie v štúdií ELITE I, že v porovnaní s kaptoprilom losartan znížil riziko úmrtia, sa nepotvrdilo v následnej štúdií ELITE II, ktorá je opísaná nižšie.

V štúdií ELITE II sa porovnával losartan 50 mg jedenkrát denne (začiatková dávka 12,5 mg, zvýšená na 25 mg a následne na 50 mg jedenkrát denne) s kaptoprilom 50 mg trikrát denne (začiatková dávka 12,5 mg, zvýšená na 25 mg a následne na 50 mg trikrát denne). Primárnym cieľovým ukazovateľom tejto prospektívnej štúdie bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny.

V tejto štúdií bolo 3 152 pacientov so zlyhávaním srdca (II. – IV. trieda NYHA) sledovaných takmer dva roky (medián 1,5 roka), aby sa zistilo, či je losartan lepší ako kaptopril v znižovaní úmrtnosti z akejkolvek príčiny. Primárny cieľový ukazovateľ nepreukázal žiaden štatisticky významný rozdiel medzi losartanom a kaptoprilom pri znižovaní úmrtnosti z akejkolvek príčiny.

V oboch komparátorom kontrolovaných (nie placebom kontrolovaných) klinických štúdiách s pacientmi so zlyhávaním srdca bola tolerabilita losartanu lepšia ako tolerabilita kaptoprilu, vychádzajúc zo signifikantne nižšieho počtu prerušení terapie z dôvodu nežiaducich účinkov a signifikantne nižšej frekvencie kašľa.

V malej podskupine pacientov (22 % všetkých pacientov so zlyhávaním srdca) užívajúcich pri vstupe do štúdie betablokátory sa v štúdií ELITE II pozorovala zvýšená mortalita.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebravaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorm receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievných mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Pediatrická populácia

Pediatrická hypertenzia

Antihypertenzný účinok losartanu sa preukázal v klinickej štúdií zahŕňajúcej 177 hypertenzných pediatrických pacientov vo veku 6 – 16 rokov s hmotnosťou > 20 kg a rýchlosťou glomerulárnej filtrácie > 30 ml/min/1,73 m². Pacienti, ktorí vážili > 20 kg až < 50 kg dostávali buď 2,5; 25 alebo 50 mg losartanu denne a pacienti s hmotnosťou > 50 kg dostávali buď 5; 50 alebo 100 mg losartanu denne. Podávanie losartanu jedenkrát denne znížilo na konci tretieho týždňa minimálny krvný tlak v závislosti od veľkosti dávky.

Celkovo došlo k odpovedi v závislosti od dávky. Vzťah dávka-odpoveď bol veľmi zreteľný pri porovnaní skupiny s nízkou dávkou so skupinou so strednou dávkou (I. obdobie: -6,2 mmHg oproti -11,65 mmHg), ale oslabený pri porovnaní skupiny so strednou dávkou a skupiny s vysokou dávkou (I. obdobie: -11,65 mmHg oproti -12,21 mmHg). Najnižšie skúmané dávky 2,5 mg a 5 mg, korešpondujúce s priemernou dennou dávkou 0,07 mg/kg, nevykazovali schopnosť poskytnúť súvislú antihypertenznú účinnosť.

Tieto výsledky sa potvrdili počas II. obdobia štúdie, kde boli pacienti po troch týždňoch liečby randomizovaní na pokračovanie s losartanom alebo placebom. Rozdiel vo vzostupe krvného tlaku bol

v porovnaní s placebom najvyšší v skupine so strednou dávkou (6,70 mmHg pri strednej dávke oproti 5,38 mmHg pri vysokej dávke). Zvýšenie minimálneho diastolického krvného tlaku bolo u pacientov užívajúcich placebo a pacientov pokračujúcich v liečbe losartanom v najnižšej dávke v oboch skupinách rovnaké, čo znova poukazuje na to, že najnižšia dávka nemala významný antihypertenzný účinok.

Dlhodobé účinky losartanu na rast, pubertu a celkový vývoj sa neskúmali. Dlhodobá účinnosť antihypertenznej terapie losartanom v detskom veku na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality tiež nebola stanovená.

U hypertenzných ($n = 60$) a normotenzných ($n = 246$) detí s proteinúriou sa v 12-týždňovej, placebom a aktívnym komparátorom (amlodipín) kontrolovanej klinickej štúdií hodnotil účinok losartanu na proteinúriu. Proteinúria bola definovaná ako pomer proteín/kreatinín v moči $\geq 0,3$. Hypertenzní pacienti (vo veku 6 – 18 rokov) boli randomizovaní tak, aby dostávali buď losartan ($n = 30$) alebo amlodipín ($n = 30$). Normotenzní pacienti (vo veku 1 – 18 rokov) boli randomizovaní tak, aby dostávali buď losartan ($n = 122$) alebo placebo ($n = 124$). Losartan sa podával v dávkach od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do maximálnej dávky 100 mg denne). Amlodipín sa podával v dávkach od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do maximálnej dávky 5 mg denne).

Po 12 týždňoch liečby dosiahli pacienti užívajúci losartan štatisticky významný 36 % pokles proteinúrie oproti východiskovej hodnote v porovnaní s 1 % zvýšením v skupine s placebom/amlodipínom ($p \leq 0,001$). Hypertenzní pacienti užívajúci losartan dosiahli zníženie proteinúrie -41,5 % (95 % IS -29,9; -51,1) oproti východiskovej hodnote v porovnaní s +2,4 % (95 % IS -22,2; 14,1) v skupine s amlodipínom. Pokles v systolickom aj diastolickom krvnom tlaku bol väčší v skupine s losartanom (-5,5/-3,8 mmHg) ako v skupine s amlodipínom (-0,1/+0,8 mmHg).

U normotenzných detí sa v skupine s losartanom pozoroval v porovnaní s placebom malý pokles krvného tlaku (-3,7/-3,4 mmHg). Medzi poklesom proteinúrie a krvného tlaku sa nezaznamenala žiadna významná korelácia, je však možné, že v skupine liečenej losartanom bol pokles krvného tlaku čiastočne zodpovedný za pokles proteinúrie.

Dlhodobé účinky losartanu u detí s proteinúriou boli sledované počas až 3 rokov v otvorenej rozšírenej fáze štúdie sledujúcej bezpečnosť, tej istej štúdie, do ktorej boli pozvaní všetci pacienti, ktorí dokončili 12-týždňovú základnú štúdiu. Celkovo 268 pacientov vstúpilo do otvorenej rozšírenej fázy a boli opätovne randomizovaní na losartan ($n = 134$) alebo na enalapril ($n = 134$) a 109 pacientov malo ≥ 3 roky sledovania (vopred špecifikovaný sledovaný parameter u viac ako 100 pacientov, ktorí dokončili 3 roky sledovania v predĺženom období). Rozsahy dávok losartanu a enalaprilu podávaných podľa uváženia skúšajúceho boli 0,30 – 4,42 mg/kg/deň a 0,02 – 1,13 mg/kg/deň v uvedenom poradí. Počas rozšírenej fázy štúdie neboli prekročené u väčšiny pacientov maximálne denné dávky 50 mg pre telesnú hmotnosť < 50 kg a 100 mg pre telesnú hmotnosť > 50 kg.

Súhrnne, výsledky rozšírenej štúdie ukazujú, že losartan bol veľmi dobre znášaný a viedol k trvalému poklesu proteinúrie bez znateľnej zmeny glomerulárnej filtrácie (GFR) v priebehu 3 rokov.

U normotenzných pacientov ($n = 205$) mal enalapril číselne väčší účinok na proteinúriu v porovnaní s losartanom (-33,0 % (95 % CI -47,2; -15,0) verzus -16,6 % (95 % CI -34,9; 6,8)) a na GFR (9,4 (95 % CI 0,4; 18,4) verzus -4,0 (95 % CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²). U pacientov s hypertenziou ($n = 49$) mal losartan číselne väčší účinok na proteinúriu (-44,5 % (95 % CI -64,8; -12,4) verzus -39,5 % (95 % CI -62,5; -2,2)) a GFR (18,9 (95 % CI 5,2; 32,5) verzus -13,4 (95 % CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m².

Bola uskutočnená otvorená klinická štúdia v rôznom rozsahu dávok sledujúca bezpečnosť a účinnosť losartanu u pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 mesiacov až 6 rokov. Celkovo 101 pacientov bolo randomizovaných na jednu z troch rôznych štartovacích dávok: nízka dávka 0,1 mg/kg/deň ($n = 33$), stredná dávka 0,3 mg/kg/deň ($n = 34$), alebo vysoká dávka 0,7 mg/kg/deň ($n = 34$). Z týchto bolo 27 detí zadefinovaných ako deti vo veku od 6 do 23 mesiacov. Sledovaná liečba bola titrovaná na ďalšiu dávkovú úroveň v 3., 6. a 9. týždni u pacientov, ktorí ešte nedosiahli cieľový tlak krvi a neboli ešte na maximálnej dávke losartanu (1,4 mg/kg/deň, neprekračujúc 100 mg/deň).

Z 99 pacientov liečených skúmanou liečbou, 90 (90,9 %) pacientov pokračovalo v predĺžení štúdie s následným sledovaním návštevami každé 3 mesiace. Priemerné trvanie liečby bolo 264 dní.

Súhrnne, priemerný pokles krvného tlaku z východiskových hodnôt bol podobný vo všetkých liečených skupinách (zmena v systolickom krvnom tlaku (SBP) z východiskových hodnôt do 3. týždňa bola -7,3; -7,6; a -6,7 mmHg v skupine s nízkou, strednou a vysokou dávkou losartanu v tomto poradí; pokles diastolického krvného tlaku (DBP) z východiskových hodnôt do 3. týždňa bol -8,2; -5,1 a 6,7 mmHg v skupine s nízkou, strednou a vysokou dávkou v tomto poradí). Nepreukázala sa však žiadna štatisticky významná závislosť od dávky v odpovedi systolického alebo diastolického tlaku krvi.

Losartan v dávkach až 1,4 mg/kg bol všeobecne dobre znášaný u detí s hypertenziou vo veku od 6 mesiacov do 6 rokov po 12 týždňoch liečby. Celkový bezpečnostný profil sa javil ako porovnateľný medzi jednotlivými liečenými skupinami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa losartan dobre absorbuje a podlieha metabolizmu prvého prechodu, pričom sa tvorí aktívny metabolit – kyselina karboxylová a iné neaktívne metabolity. Systémová biologická dostupnosť tabliet losartanu je približne 33 %. Priemerné maximálne koncentrácie losartanu sa dosahujú za 1 hodinu a jeho aktívneho metabolitu za 3 – 4 hodiny.

Distribúcia

Losartan aj jeho aktívny metabolit sú ≥ 99 % viazané na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín.

Distribučný objem losartanu je 34 litrov.

Biotransformácia

Asi 14 % intravenózne alebo perorálne podanej dávky losartanu sa mení na jeho aktívny metabolit. Po perorálnom a intravenóznom podaní ^{14}C -značenej draselnej soli losartanu sa cirkulujúca rádioaktivita v plazme pripisuje predovšetkým losartanu a jeho aktívnemu metabolitu. Približne u 1 % sledovaných osôb sa pozorovala minimálna premena losartanu na jeho aktívny metabolit.

Okrem aktívneho metabolitu sa tvoria aj neaktívne metabolity.

Eliminácia

Plazmatický klírens losartanu je približne 600 ml/min a jeho aktívneho metabolitu 50 ml/min. Renálny klírens losartanu je približne 74 ml/min a jeho aktívneho metabolitu 26 ml/min. Po perorálnom podaní losartanu sa približne 4 % dávky vylúčia v nezmenenej forme v moči a približne 6 % dávky sa vylúči v moči vo forme aktívneho metabolitu. Pri perorálnych dávkach draselnej soli losartanu až do 200 mg je farmakokinetika losartanu a jeho aktívneho metabolitu lineárna.

Po perorálnom podaní klesajú plazmatické koncentrácie losartanu a jeho aktívneho metabolitu polyexponenciálne s terminálnym polčasom približne 2 hodiny pre losartan a 6 – 9 hodín pre jeho aktívny metabolit. Pri dávkovaní 100 mg jedenkrát denne sa losartan ani jeho aktívny metabolit v plazme signifikantne nekumulujú.

Na eliminácii losartanu a jeho metabolitov sa podieľa vylučovanie žľočou aj močom.

Po perorálnej dávke/intravenóznom podaní ^{14}C -značeného losartanu sa u človeka približne 35 %/43 % rádioaktivity vylúči v moči a 58 %/50 % v stolici.

Charakteristiky u pacientov

U starších hypertenzných pacientov sa plazmatické koncentrácie losartanu a jeho aktívneho metabolitu podstatne nelíšia od hodnôt zistených u mladých hypertenzných pacientov.

U ženských pacientok s hypertenziou boli plazmatické hladiny losartanu až dvojnásobne vyššie ako u mužských hypertenzných pacientov, zatiaľ čo plazmatické hladiny jeho aktívneho metabolitu sa u mužov a žien nelíšili.

U pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene spôsobenou alkoholom boli plazmatické hladiny losartanu po perorálnom podaní 5-násobne a jeho aktívneho metabolitu 1,7-násobne vyššie ako u mladých mužských dobrovoľníkov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Plazmatické koncentrácie losartanu u pacientov s klírensom kreatinínu nad 10 ml/min sa nemenia. V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek je AUC losartanu u hemodializovaných pacientov približne dvojnásobne väčšia.

Plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek ani u pacientov na hemodialýze nemenia.

Losartan ani jeho aktívny metabolit nie je možné odstrániť hemodialýzou.

Farmakokinetika u pediatrických pacientov

Farmakokinetika losartanu sa skúmala u 50 hypertenzných pediatrických pacientov vo veku > 1 mesiac do < 16 rokov po perorálnom podaní približne 0,54 až 0,77 mg/kg losartanu (priemerné dávky) jedenkrát denne.

Výsledky ukázali, že vo všetkých vekových skupinách sa losartan pretvára na aktívny metabolit. Výsledky ukázali zhruba podobné farmakokinetické parametre losartanu po perorálnom podaní u dojčiat a batoliat, detí predškolského veku, školopovinných detí a adolescentov. Farmakokinetické parametre metabolitu sa medzi vekovými skupinami líšili vo väčšej miere. Pri porovnaní detí predškolského veku s adolescentmi boli tieto rozdiely štatisticky významné. Expozícia u dojčiat/batoliat bola relatívne vysoká.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií všeobecnej farmakológie, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity s opakovanými dávkami vyvolalo podanie losartanu pokles parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zvýšenie dusíka močoviny v sére a občasné zvýšenia kreatinínu v sére, zníženie hmotnosti srdca (bez histologického korelátu) a gastrointestinálne zmeny (lézie na sliznici, vredy, erózie, hemorágie). Preukázalo sa, že tak ako iné liečivá, ktoré pôsobia priamo na systém renín-angiotenzín, losartan vyvoláva nežiaduce reakcie v neskorom štádiu vývinu plodu vedúce k smrti plodu a malformáciám.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Lorista 25

Jadro tablety:

cellaktóza – monohydrát laktózy a celulóзовý prášok
predželatinovaný škrob
kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

Filmová obalovacia vrstva:

hypromelóza
mastenec

propylénglykol
oxid titaničitý E171
chinolínová žlt' E104

Lorista 50 a Lorista 100

Jadro tablety:

cellaktóza – monohydrát laktózy a celulózový prášok
predželatinovaný škrob
kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

Filmová obal'ovacia vrstva:

hypromelóza
mastenec
propylénglykol
oxid titaničitý E171

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Lorista 25 a Lorista 100: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Lorista 50: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Chráňte pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (Alu fólia, PVC/PVDC fólia), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Lorista 25: 14, 28, 56 a 84 filmom obalených tabliet.

Lorista 50: 14, 28, 56 a 84 filmom obalených tabliet.

Lorista 100: 14, 28, 56 a 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Lorista 25: 58/0497/06-S
Lorista 50: 58/0153/02-S
Lorista 100: 58/0498/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Lorista 25: 28.11.2006
Lorista 50: 26.07.2002
Lorista 100: 28.11.2006

Dátum posledného predĺženia registrácie:

Lorista 25: 18.1.2012
Lorista 50: 12.8.2008
Lorista 100: 18.1.2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).