

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Losartan STADA Arzneimittel 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg draselnej soli losartanu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 24,25 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela, okrúhla (priemer 8 mm), filmom obalená tableta s deliacou ryhou na jednej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Losartan STADA Arzneimittel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých a u detí a dospievajúcich vo veku 6-18 rokov.

Losartan STADA Arzneimittel je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek 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 a 5.1).

Losartan STADA Arzneimittel je indikovaný na liečbu chronického zlyhávania srdca u dospelých pacientov, ak sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) nepovažuje za vhodnú z dôvodu netolerancie liečby, obzvlášť kašľa alebo kontraindikácie. U pacientov so zlyhávaním srdca, ktorí sú stabilizovaní inhibítorom ACE, sa nemá prechádzať na losartan. Pacienti majú mať ejekčnú frakciu ľavej komory ≤ 40 % a majú byť stabilizovaní zavedenou liečbou chronického zlyhávania srdca.

Losartan STADA Arzneimittel je tiež indikovaný na zníženie rizika cievnej mozgovej príhody u dospelých hypertenzných pacientov s hypertrofiou ľavej komory dokumentovanou na elektrokardiografe (EKG) (pozri časť 5.1 Skúšanie LIFE, Rasa).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Zvyčajná začiatková a udržiavacia dávka je pre väčšinu pacientov 50 mg jedenkrát denne. Maximálny antihypertenzný účinok sa dosiahne 3-6 týždňov od začiatku liečby. U niektorých pacientov môže byť dodatočne prospešné zvýšenie 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 začiatková 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 kalciového kanála, alfa- alebo betablokátormi a centrálné pôsobiacimi liečivami) (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1), ako aj s inzulínom a inými bežne používanými hypoglykemizujúcimi liečivami (napr. derivátmi sulfonfylmočoviny, glitazónmi a inhibítormi glukozidázy).

Zyhávanie srdca

Zvyčajná začiatková dávka losartanu 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 po maximálnu dávku 150 mg jedenkrát denne) podľa tolerancie dávky pacientom.

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

Zvyčajná začiatková dávka je 50 mg losartanu jedenkrát denne. Na základe odpovede krvného tlaku sa má pridať nízka dávka hydrochlórtiazidu a/alebo sa má dávka losartanu zvýšiť na 100 mg jedenkrát denne.

Osobitné populácie

Použitie u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu

U pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu (napr. u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami diuretik) sa má zvážiť začiatková dávka 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u pacientov podstupujúcich hemodialýzu

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie je potrebná úprava začiatkového dávkovania.

Použitie u pacientov 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 u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný (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 na použitie u detí mladších ako 6 rokov z dôvodu limitovaných 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).

Použitie u starších pacientov

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

Spôsob podávania

Losartan STADA Arzneimittel je na perorálne použitie.

Losartan STADA Arzneimittel má prehltnúť a zapíť pohárom vody.

Losartan STADA Arzneimittel 50 mg filmom obalené tablety sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Losartan STADA Arzneimittel sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v častiach 4.4 a 6.1.
- 2. a 3. trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Súbežné používanie losartanu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov 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

Precitlivosť

Angioedém. Pacienti s angioedémom (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) v anamnéze sa majú starostlivo sledovať (pozri časť 4.8).

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami 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 antagonistov 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.

Hypotenzia a nerovnováha elektrolytov/tekutín

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom intenzívnej liečby diuretikami, obmedzeniami soli v strave, pri hnačke alebo vracaní sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia, obzvlášť 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 odporúčanie sa vzťahuje aj na deti vo veku 6 až 18 rokov.

Nerovnováhy elektrolytov

Nerovnováhy elektrolytov sú časté u pacientov s poruchou funkcie obličiek s diabetom alebo bez diabetu a majú sa upraviť. V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s diabetom 2. typu s nefropatiou bola v porovnaní s placebovou skupinou incidencia hyperkaliémie vyššia v skupine liečenej losartanom (pozri časť 4.8). Preto sa majú pozorne sledovať plazmatické koncentrácie draslíka a hodnoty klírensu kreatinínu, obzvlášť starostlivo majú byť monitorovaní pacienti so zlyhávaním srdca a klírensom kreatinínu medzi 30-50 ml/min.

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

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov, ktoré poukazujú na signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie losartanu u pacientov s cirhózou, sa u pacientov s poruchou funkcie pečene v anamnéze má zväčšiť 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, u ktorých renálna funkcia závisí od systému renín-angiotenzín-aldosterón, ako sú pacienti so závažnou srdcovou nedostatočnosťou alebo pacienti s už existujúcou renálnou dysfunkciou). Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, boli u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky hlásené zvýšenia 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 používať s opatrnosťou.

Použitie u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek

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

Počas liečby losartanom sa má pravidelne sledovať funkcia obličiek, keďže môže dôjsť k jej zhoršeniu. To sa vzťahuje najmä na prípady, keď sa losartan podáva pri 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 použitie 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.

Ischemická choroba srdca a cerebrovaskulárne ochorenie

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

Zlyhávanie srdca

U pacientov so zlyhávaním srdca s poruchou funkcie obličiek alebo bez poruchy funkcie obličiek je tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, riziko vzniku závažnej artériovej hypotenzie a (často akútnej) poruchy funkcie obličiek.

U pacientov so zlyhávaním srdca a súbežnou závažnou poruchou funkcie obličiek, u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (IV. trieda podľa NYHA), ako aj u pacientov so zlyhávaním 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 s opatrnosťou (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

Losartan sa nemá začať užívať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby losartanom považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak je už potvrdená gravidita, liečba losartanom sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné upozornenia a opatrenia

Podľa pozorovaní inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín, losartan a iné antagonisty angiotenzínu sú podľa všetkého menej účinné v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy ako u ľudí inej rasy, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie nízkych koncentrácií renínu v populácii pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. 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 hypotenzný účinok losartanu. Súbežné používanie s inými liečivami, ktoré môžu vyvolať ako nežiaduci účinok hypotenziu (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 (inhibitor 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 fluvastatínom (slabým inhibitorom CYP2C9) sa nezistil žiaden rozdiel v expozícii.

Tak ako pri iných liekoch, ktoré blokujú angiotenzín II alebo jeho účinky, súbežné používanie iných liečiv, ktoré zadržujú draslík (napr. draslík šetriacich diuretik: amiloridu, triamterénu, spironolaktónu) alebo môžu zvýšiť koncentrácie draslíka (napr. heparín), suplementov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére. Súbežná liečba nie je vhodná.

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli hlásené reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Veľmi zriedkavo boli tiež hlásené prípady s antagonistami 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 koncentrácie lítia v sére.

Keď sa antagonizujú angiotenzínu II podávajú zároveň s nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAID) (napr. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizápalových dávkach a neselektívnymi NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné použitie antagonistov angiotenzínu II alebo diuretik a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a zvýšenia draslíka v sére, obzvlášť u pacientov s už prítomnou slabou renálnou funkciou. Táto kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, zvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch sa má zvážiť monitorovanie renálnej funkcie.

Údaje z klinických skúšaní preukázali, 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).

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 inhibítoroch receptora angiotenzínu II (AIIRA), pre túto skupinu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátorom receptora angiotenzínu II (AIIRA) považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite.

Ak je už sa potvrdí gravidita, liečba losartanom sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe AIIRA počas druhého a tretieho trimestra gravidity spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, retardáciu osifikácie lebky) a toxicitu u novorodenca (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri tiež časť 5.3).

Ak sa expozícia losartanu vyskytovala od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali losartan, sa majú starostlivo sledovať pre možnosť hypotenzie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže o použití losartanu počas dojčenia nie sú dostupné žiadne informácie, losartan sa počas dojčenia neodporúča a vhodnejšie sú alternatívne liečby s lepšie preukázanými bezpečnostnými profilmi, zvlášť pri dojčení novonarodeného alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplynenie 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 môže niekedy dôjsť k závratu alebo ospalivosti, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Losartan sa hodnotil v nasledovných klinických skúšaniach:

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

V týchto klinických skúšaniach bol najčastejšou nežiaducou udalosťou závrat.

Frekvencia nežiaducich reakcií vymenovaných nižšie 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií identifikovaných v placebom kontrolovaných skúšaniach a zo skúseností po uvedení lieku na trh

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie podľa indikácie				Iné
	Hypertenzia	Hypertenzní pacienti s hypertrofiou ľavej komory	Chronické srdcové zlyhanie	Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek	Skúsenosti po uvedení lieku na trh
Poruchy krvi a lymfatického systému					
anémia			časté		frekvencia neznáma
trombocytopénia					frekvencia neznáma
Poruchy imunitného systému					
Reakcie precitlivenosti, anafylaktické reakcie, angioedém* a vaskulitída **					zriedkavé
Psychické poruchy					

depresia					frekvencia neznáma
Poruchy nervového systému					
závrat	časté	časté	časté	časté	
somnolencia	menej časté				
bolesť hlavy	menej časté		menej časté		
poruchy spánku	menej časté				
parestézia			zriedkavé		
migréna					frekvencia neznáma
dysgeúzia					frekvencia neznáma
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo	časté	časté			
tinitus					frekvencia neznáma
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					
palpitácie	menej časté				
angina 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		frekvencia neznáma
Poruchy gastrointestinálneho traktu					
bolesť brucha	menej časté				
zápcha	menej časté				
hnačka			menej časté		frekvencia neznáma
nauzea			menej časté		
vracanie			menej časté		
intestinálny angioedém					zriedkavé
Poruchy pečene a žľazových ciest					
pankreatitída					frekvencia neznáma
hepatitída					zriedkavé
porucha funkcie pečene					frekvencia neznáma
Poruchy kože a podkožného tkaniva					
urtikária			menej časté		frekvencia neznáma

svrbenie			menej časté		frekvencia neznáma
vyrážka	menej časté		menej časté		frekvencia neznáma
fotosenzitivita					frekvencia neznáma
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					
myalgia					frekvencia neznáma
artralgia					frekvencia neznáma
rabdomyolýza					frekvencia neznáma
Poruchy obličiek a močových ciest					
porucha funkcie obličiek			časté		
zlyhanie obličiek			časté		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					
erektilná dysfunkcia/impotencia					frekvencia neznáma
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					
asténia	menej časté	časté	menej časté	časté	
únava	menej časté	časté	menej časté	časté	
edém	menej časté				
celkový pocit choroby					frekvencia neznáma
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
hyperkaliémia	časté		menej časté†	časté‡	
zvýšená alanínaminotransferáza (ALT)§	zriedkavé				
zvýšenie močoviny v krvi, kreatinínu v sére a draslíka v sére			časté		
hyponatriémia					frekvencia neznáma
hypoglykémia				časté	

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

** Vrátane Henochovej-Schönleinovej purpury

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

† Časté u pacientov, ktorí užívali 150 mg losartanu namiesto 50 mg

‡ V klinickom skúšaní vykonanom s pacientmi s diabetom 2. typu s nefropatiou došlo u 9,9 % pacientov liečených tabletami s losartanom a u 3,4 % pacientov dostávajúcich placebo k vzniku hyperkaliémie > 5,5 mmol/l.

§ Zvyčajne odznie po prerušení liečby

Nasledovné ďalšie nežiaduce reakcie sa vyskytli častejšie u pacientov, ktorí dostali losartan v porovnaní s placebo (frekvencia neznáma): bolesť chrbta, infekcia 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 liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov sa zdá byť podobný profilu pozorovanému u dospelých pacientov. Údaje o 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 nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

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

Liečba intoxikácie

Ak dôjde k symptomatickej hypotenzii, má sa začať podporná liečba. Opatrenia závisia od času užitia lieku a druhu a závažnosti príznakov. Prioritne je potrebné zabezpečiť stabilizáciu kardiovaskulárneho systému. Po perorálnom užití sa indikuje podanie dostatočnej dávky aktívneho uhlia. Následne sa majú dôsledne monitorovať vitálne funkcie. Ak je to potrebné, vitálne funkcie sa majú korigovať.

Losartan, ani jeho aktívny metabolit sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, samotné; ATC kód: C09CA01

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Mechanizmus účinku

Losartan je syntetický perorálny antagonist receptoru pre angiotenzín II (typ AT1). Angiotenzín II, silné vazokonstrikčné liečivo, je primárny aktívny hormón systému renín/angiotenzín a je dôležitým determinantom patofyziológie hypertenzie. Angiotenzín II sa viaže na receptor AT1, ktorý sa nachádza 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 receptor AT1. *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 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 k zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu (PRA). Zvýšenie PRA vedie k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie angiotenzínu II. Napriek týmto zvýšeniam zostáva antihypertenzný účinok

a supresia plazmatickej koncentrácie aldosterónu zachovaná, čo svedčí o účinnej blokáde receptora 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 receptoru AT1 než k Receptoru AT2. Aktívny metabolit je v hmotnostnom vyjadrení 10- až 40-krát účinnejší než losartan.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúšania v indikácii hypertenzia

V kontrolovaných klinických skúšaniach viedlo podávanie losartanu pacientom s miernou až stredne ťažkou esenciálnou hypertenziou jedenkrát denne k štatisticky významnému poklesu systolického a diastolického krvného tlaku. Merania krvného tlaku 24 hodín po podaní dávky v porovnaní s meraním 5-6 hodín po podaní dávky preukázali zníženie krvného tlaku počas 24 hodín; pričom prirodzený denný rytmus zostal zachovaný. Zníženie krvného tlaku na konci dávkovacieho intervalu bolo 70-80 % oproti účinku pozorovanom 5-6 hodín po dávke.

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

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

Skúšanie LIFE

Skúšanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) bolo randomizované, trojito zaslepené, aktívne kontrolované skúšanie 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 50 mg losartanu jedenkrát denne alebo 50 mg atenololu jedenkrát denne. Ak sa nedosiahol cieľový krvný tlak (<140/90 mmHg), najskôr sa pridal 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, antagonistov angiotenzínu II alebo betablokátorov.

Priemerná dĺžka sledovania bola 4,8 roka.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol zložený ukazovateľ kardiovaskulárnej morbidity a mortality hodnotený znížením kombinovanej incidencie kardiovaskulárnej smrti, cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu. V oboch skupinách došlo k signifikantnému zníženiu krvného tlaku na porovnateľné hodnoty. U pacientov, ktorí dosiahli primárny zložený cieľový ukazovateľ, viedla liečba losartanom v porovnaní s atenololom k 13,0 % zníženiu rizika ($p=0,021$, 95 % interval spoľahlivosti 0,77-0,98). Bolo to spôsobené predovšetkým znížením incidencie cievnej mozgovej príhody. Liečba losartanom znížila riziko vzniku cievnej 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 skúšaní LIFE mali pacienti čiernej rasy liečení losartanom vyššie riziko vzniku primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa, t.j. kardiovaskulárnej príhody (napr. infarktu myokardu, kardiovaskulárnej smrti) a obzvlášť cievnej mozgovej príhody ako pacienti čiernej rasy liečení atenololom. Preto sa výsledky pozorované pri losartane v porovnaní s atenololom v skúšaní LIFE s ohľadom na kardiovaskulárnu morbiditu/mortalitu nevzťahujú na pacientov čiernej rasy s hypertenziou a hypertrofiou ľavej komory.

Skúšanie RENAAL

Skúšanie RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) bolo kontrolované klinické skúšanie vykonané celosvetovo u 1 513 pacientov s diabetom 2. typu s proteinúriou s hypertenziou alebo bez hypertenzie. Losartanom bolo liečených 751 pacientov. Cieľom tohto skúšania 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 50 mg losartanu 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 inhibítorov ACE a antagonistov angiotenzínu II.

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

Primárnym cieľovým ukazovateľom skúšania bol zložený cieľový ukazovateľ zdvojnásobenia sérového kreatinínu, terminálne štádium zlyhania obličiek (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 zložený 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 zlyhania obličiek alebo smrť ($p=0,009$); zníženie rizika o 21,0 % pre zdvojnásobenie kreatinínu v sére alebo terminálne štádium zlyhania obličiek ($p=0,01$).

Počet úmrtí z akejkoľvek príčiny sa medzi oboma liečebnými skupinami signifikantne nelíšil.

V tomto skúšaní sa losartan spravidla dobre znášal, čo je preukázané počtom prerušení liečby z dôvodu

nežiaducich účinkov, ktorý bol porovnateľný so skupinou, ktorá dostávala placebo.

Skúšanie HEAAL

Skúšanie HEAAL (The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) bolo kontrolované klinické skúšanie vykonané celosvetovo u 3 834 pacientov vo veku 18 až 98 rokov so zlyhávaním srdca (II.- IV. trieda NYHA), ktorí netolerovali liečbu inhibítorom ACE. Pacienti boli randomizovaní do skupín, v ktorých dostávali 50 mg losartanu jedenkrát denne alebo 150 mg losartanu, a to na pozadí konvenčnej liečby s výnimkou inhibítorov ACE.

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

Výsledky ukázali, že liečba 150 mg losartanu (828 prípadov) v porovnaní s 50 mg losartanu (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 zložený cieľový ukazovateľ. Bolo to spôsobené predovšetkým znížením incidencie hospitalizácie pre zlyhávanie srdca. Liečba 150 mg losartanu znížila riziko hospitalizácie pre zlyhávanie srdca v porovnaní s 50 mg losartanu 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 neviedli k signifikantne vyššiemu počtu prerušení liečby v skupine so 150 mg.

Skúšania ELITE I a ELITE II

V skúšaní ELITE uskutočnenom počas 48 týždňov u 722 pacientov so zlyhávaním srdca (II.-IV. trieda podľa 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 skúšaní ELITE, že v porovnaní s kaptoprilom losartan znížil riziko úmrtia, sa nepotvrdilo v následnom skúšaní ELITE II, ktoré je opísané nižšie.

V skúšaní ELITE II sa porovnávalo 50 mg losartanu jedenkrát denne (začiatočná dávka 12,5 mg, zvýšená na 25 mg a následne na 50 mg jedenkrát denne) s kaptoprilom 50 mg trikrát denne (začiatočná dávka

12,5 mg, zvýšená na 25 mg a následne na 50 mg trikrát denne). Primárnym cieľovým ukazovateľom tohto prospektívneho skúšania bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny. V skúšaní bolo 3 152 pacientov so zlyhávaním srdca (II.-IV. trieda podľa NYHA) sledovaných skoro dva roky (medián 1,5 roka), aby sa zistilo, či je losartan lepši ako kaptopril v znižovaní úmrtnosti z akéhokoľvek dôvodu. Primárny cieľový ukazovateľ nepreukázal žiaden štatisticky významný rozdiel medzi losartanom a kaptoprilom pri znižovaní úmrtnosti z akejkoľvek príčiny.

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

V malej podskupine pacientov (22 % všetkých pacientov so zlyhávaním srdca) užívajúcich pri vstupe do skúšania betablokátory sa v skúšaní 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 cerebrovaskulárnym 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 blokátorom 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 s aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Pediatrická hypertenzia

Antihypertenzný účinok losartanu sa preukázal v klinickom skúšaní zahŕňajúcom 177 hypertenzných pediatrických pacientov vo veku 6 až 16 rokov s hmotnosťou > 20 kg a rýchlosťou glomerulárnej filtrácie > 30 ml/min/1,73 m². Pacienti, ktorí vážili > 20 kg a < 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 stredne vysokou dávkou (I. obdobie: -6,2 mmHg oproti -11,65 mmHg), ale menší pri porovnaní skupiny so stredne vysokou 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 konzistentnú antihypertenznú účinnosť. Tieto výsledky sa potvrdili počas II. obdobia skúšania, keď boli pacienti po troch týždňoch liečby randomizovaní na pokračovanie s losartanom alebo placebom.

Rozdiel vo vzostupe krvného tlaku bol v porovnaní s placebom vyšší v skupine so stredne vysokou dávkou (6,70 mmHg pri stredne vysokej 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 každej skupine rovnaké, čo znova poukazuje na to, že v každej skupine nemala najnižšia dávka významný antihypertenzný účinok.

Dlhodobé účinky losartanu na rast, pubertu a celkový vývin sa neskúmali. Dlhodobá účinnosť antihypertenznej liečby 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-týždňovom, placebom a aktívnym komparátorom (amlodipín) kontrolovanom klinickom skúšaní hodnotil účinok losartanu na proteinúriu. Proteinúria bola definovaná ako pomer proteín v moči/kreatinín $\geq 0,3$. Hypertenzní pacienti (vo veku 6 až 18 rokov) boli randomizovaní tak, aby dostávali buď losartan (n=30) alebo amlodipín (n=30). Normotenzní pacienti (vo veku 1 až 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 významné zníženie proteinúrie 36 % 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 skúšania sledujúcej bezpečnosť, toho istého skúšania, do ktorého boli pozvaní všetci pacienti, ktorí dokončili 12-týždňové základné skúšanie. 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 zvažovania skúšajúceho boli 0,30 – 4,42 mg/kg/deň a 0,02 – 1,13 mg/kg/deň v uvedenom poradí. Počas rozšírenej fázy skúšania neboli prekročené u väčšiny pacientov maximálne denné dávky 50 mg pre telesnú hmotnosť < 50 kg a 100 mg pre telesnú hmotnosť > 50 kg. Súhrne, výsledky rozšíreného skúšania ukazujú, že losartan bol veľmi dobre znášaný a viedol k trvalému poklesu proteinúrie bez výraznej 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 % IS -47,2; -15,0) verzus -16,6 % (95 % IS -34,9; 6,8)) a na GFR (9,4 (95 % IS 0,4; 18,4) verzus -4,0 (95 % IS -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²). U pacientov s hypertenziou (n = 49) mal losartan číselne väčší účinok na proteinúriu (-44,5 % (95 % IS -64,8; -12,4) verzus -39,5 % (95 % IS -62,5; -2,2)) a GFR (18,9 (95 % IS 5,2; 32,5) verzus -13,4 (95 % IS -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m².

Bolo uskutočnené otvorené klinické skúšanie v rôznom rozsahu dávok sledujúce 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 začiatkových dávok: nízka dávka 0,1 mg/kg/deň (n = 33), stredne vysoká 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 až 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 skúšanou liečbou, 90 (90,9 %) pacientov pokračovalo v predĺžení skúšania s následnými návštevami každé 3 mesiace. Priemerné trvanie liečby bolo 264 dní.

Súhrne, 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 pre skupinu s nízkou, stredne vysokou a vysokou dávkou losartanu v tomto poradí; zníženie diastolického krvného tlaku (DBP) z východiskových hodnôt do 3. týždňa bola -8,2, -5,1, a 6,7 mmHg pre skupinu s nízkou, stredne vysokou 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 pečeňou, pričom sa tvorí aktívny metabolit, karboxylová kyselina, a iné neaktívne metabolity. Systémová biologická

dostupnosť tabliet s obsahom 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

Približne 14 % intravenózne alebo perorálne podanej dávky losartanu sa mení na 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 jedného percenta sledovaných osôb sa pozorovala minimálna premena losartanu na 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 signifikantne nekumulujú v plazme.

Na eliminácii losartanu a jeho metabolitov sa podieľa vylučovanie žľčou aj močom. Po perorálnej dávke/intravenóznom podaní ^{14}C značeného losartanu u človeka sa približne 35 %/43 % rádioaktivity vylúči v moči a 58 %/50 % v stolici.

Charakteristiky u pacientov

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

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

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

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

Plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ani u pacientov podstupujúcich hemodialýzu 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 premieňa na aktívny metabolit. Výsledky ukázali zhruba podobné farmakokinetické parametre losartanu po perorálnom podaní u dojčiat a batoliat, detí predškolského veku, detí školského veku a dospievajúcich. Farmakokinetické parametre metabolitu sa medzi vekovými skupinami líšili vo väčšej miere. Pri porovnaní detí predškolského veku s dospievajúcimi boli tieto rozdiely štatisticky významné. Expozícia u dojčiat/batoliat bola relatívne vysoká.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických 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 účinky na vývin plodu v neskorom štádiu vedúce k odumretiu plodu a malformáciám.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

mikrokryštalická celulóza
predželatinovaný kukuričný škrob
monohydrát laktózy
stearát horečnatý

Filmová vrstva:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVdC//ALU blistre obsahujúce 28, 30, 56, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet

alebo

PVC/PE/PVdC//ALU perforované blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 alebo 100x1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0125/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025