

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Losartan STADA 50 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Losartan STADA 50 mg obsahuje 50 mg losartanu (ako draselnú soľ).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta Losartan STADA 50 mg obsahuje 115,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s krížovou deliacou ryhou na oboch stranách. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých a u detí a adolescentov vo veku 6-18 rokov.
- Liečba renálneho ochorenia u dospelých pacientov s hypertenziou a s diabetom mellitu 2. typu s proteinúriou $\geq 0,5$ g/deň ako súčasť antihypertenznej liečby.
- Liečba chronického srdcového zlyhania (u pacientov vo veku ≥ 60 rokov), keď sa liečba ACE inhibítormi nepovažuje za vhodnú z dôvodu neznášanlivosti, obzvlášť kašľa, alebo kontraindikácie. U pacientov so srdcovým zlyhaním, ktorí sú stabilizovaní ACE inhibítorom, sa nemá prechádzať na losartan. Pacienti majú mať ejekčnú frakciu ľavej komory ≤ 40 % a majú byť stabilizovaní terapiou chronického srdcového zlyhania.
- 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 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 STADA sa môže podávať s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1), najmä diuretikami (napr. hydrochlorotiazidom).

Pediatrická populácia

Pediatrická hypertenzia

U detí a adolescentov vo veku 6-16 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti losartanu pri liečbe hypertenzie (pozri časť 5.1). U hypertenzných detí starších ako jeden mesiac sú dostupné obmedzené farmakokinetické údaje (pozri časť 5.2).

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

U pacientov s hmotnosťou >50 kg je zvyčajná dávka 50 mg raz denne. Vo výnimočných prípadoch je možné dávku upraviť na maximálne 100 mg raz 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, keďže u týchto skupín pacientov sú k dispozícii obmedzené údaje.

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

Losartan sa neodporúča ani u detí s hepatálnym poškodením (pozri tiež časť 4.4).

Hypertenzní pacienti s diabetom mellitu 2. typu s proteinúriou ≥0,5 g/deň

Zvyčajná začiatková dávka je 50 mg jedenkrát denne. Na základe odpovede krvného tlaku po jednom mesiaci od začiatku terapie je možné zvýšiť dávku na 100 mg jedenkrát denne. Losartan STADA sa môže podávať s inými antihypertenzívami (napr. diuretikami, blokátormi kalciového kanála, alfa- alebo betablokátormi a centrálné pôsobiacimi látkami), ako aj s inzulínom a inými bežne používanými hypoglykemizujúcimi látkami (napr. sulfonylureami, glitazónmi a inhibítormi glukozidázy).

Srdcové zlyhanie

Zvyčajná začiatková dávka lieku Losartan STADA u pacientov so srdcovým zlyhaním 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) na zvyčajnú udržiavaciu dávku 50 mg jedenkrát denne podľa tolerancie dávky pacientom.

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

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

Použitie u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu

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

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov 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 s ťažkou poruchou funkcie pečene nie je skúsenosť s liečbou. Preto je losartan u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.4).

Starší ľudia

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety s losartanom sa majú prehltnúť a zapiť pohárom vody.

Losartan STADA 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).
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Súbežné používanie Losartanu STADA s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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 prudkej terapie diuretikami, obmedzenia solí v strave, hnačky alebo vracania sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke a po zvýšení dávky. Tieto stavy sa majú pred podaním lieku Losartan STADA korigovať alebo sa má použiť nižšia počiatočná 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 renálnym poškodením s diabetom alebo bez diabetu a majú sa liečiť. V klinickej štúdii vykonanej u pacientov s diabetom 2. typu s nefropatiou bola v porovnaní s placebovou skupinou incidencia hyperkaliémie vyššia v skupine liečenej liekom Losartan STADA (pozri časť 4.8). Preto sa majú pozorne sledovať plazmatické koncentrácie draslíka a hodnoty klérensu kreatinínu, obzvlášť starostlivo majú byť monitorovaní pacienti so srdcovým zlyhaním a klérensom kreatinínu medzi 30-50 ml/min. Súbežné užívanie kálium šetriacich diuretík, suplementov draslíka a náhrad solí obsahujúcich draslík s losartanom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov, ktoré poukazujú na signifikantne zvýšené plazmatické koncentrácie losartanu u cirhotických pacientov, sa u pacientov s poruchou funkcie pečene v anamnéze má zväžiť nižšia dávka. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie je žiadna terapeutická skúsenosť s losartanom. Preto sa losartan nesmie podávať pacientom s ťažkou 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 renín-angiotenzínového systému 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 s ťažkou srdcovou nedostatočnosťou alebo pacienti s už existujúcou renálnou dysfunkciou). Tak ako u iných liekov, 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 ACE inhibítorov 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 renín-angiotenzínového systému. Preto sa použitie losartanu neodporúča.

Koronárna 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 mozgovej príhode.

Srdcové zlyhanie

U pacientov so srdcovým zlyhaním s poruchy funkcie obličiek alebo bez poruchy funkcie obličiek je tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzínový systém, riziko vzniku ťažkej arteriálnej hypotenzie a (často akútnej) poruchy funkcie obličiek. U pacientov so srdcovým zlyhaním a súbežným ťažkou poruchou funkcie obličiek, u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním (IV. trieda NYHA), ako aj u pacientov so srdcovým zlyhaním 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.

Pomocné látky

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

Gravidita

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

Iné varovania a upozornenia

Podľa pozorovaní inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín, losartan a iné antagonisty angiotenzínu sú očividne menej účinné pri znižovaní krvného tlaku u černochohov ako u ľudí s inou farbou pleti, potenciálne z dôvodu vyššej prevalence nízkych hladín renínu v populácii hypertenzných pacientov čiernej pleti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzný 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 klinickej skúške 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 liekoch, ktoré blokujú angiotenzín II alebo jeho účinky, súbežné používanie iných liekov, ktoré zadržujú draslík (napr. kálium šetriacich diuretik: amiloridu, triamterénu, spironolaktónu) alebo môžu zvýšiť hladiny 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 ACE inhibítormi boli hlásené reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Veľmi zriedkavo boli tiež hlásené prípady s antagonistmi 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.

Keď sa antagonisti angiotenzínu II podávajú zároveň s nesteroidnými 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 antagonistov angiotenzínu II alebo diuretik a NSA môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, obzvlášť u pacientov s preexistujúcou slabou renálnou funkciou. Táto kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, zvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a po nasadení súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch sa má zvážiť monitorovanie renálnej funkcie.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej 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 ACE inhibítorom 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 liekov môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba blokátorom receptora angiotenzínu II (AIIRA) považovaná za nevyhnutnú, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak je už gravidita diagnostikovaná, terapia losartanom sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa nasadiť alternatívna terapia.

Je známe, že expozícia liečbe s 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 „Predklinické údaje o bezpečnosti“).

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 terapie s lepšie preukázanými bezpečnostnými profilmi, zvlášť pri dojčení novonarodeného alebo predčasne narodeného dojčťa.

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 terapie môže niekedy dôjsť k závratu alebo ospalosti, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Losartan sa hodnotil v nasledovných klinických štúdiách:

- v kontrolovanej klinickej skúške esenciálnej hypertenzie u > 3 000 dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších,
- v kontrolovanej klinickej skúške u 177 hypertenzných pediatrických pacientov vo veku 6 až 16 rokov,
- v kontrolovanej klinickej skúške u > 9 000 hypertenzných pacientov vo veku 55 až 80 rokov s hypertrofiou ľavej komory (štúdia LIFE, pozri časť 5.1),
- v kontrolovaných klinických skúškach u > 7 700 dospelých pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (štúdia ELITE I, ELITE II a HEAAL, pozri časť 5.1),
- v kontrolovanej klinickej skúške u > 1 500 pacientov s diabetom 2. typu vo veku 31 rokov a starších s proteinúriou (štúdia RENAAL, pozri časť 5.1).

V týchto klinických skúškach bol najčastejšou nežiaducou udalosťou závrat.

Frekvencia nežiaducich reakcií vymenovaných nižšie je stanovená podľa nasledujúcich konvencií: 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 (z dostupných údajov).

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

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie v indikácii				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			
tinnitus					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 žlčových ciest					
pankreatitída					frekvencia neznáma
hepatitída					zriedkavé
abnormality 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				

zvýšená močovina 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 ACE inhibítorov;

** Vráťane Henochovej-Schönleinovej purpury

|| Najmä u pacientov s depléciou intravaskulárneho objemu, napr. u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním alebo liečených vysokými dávkami diuretík

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

‡ V klinickej štúdii vykonanej s pacientmi s diabetom 2. typu s nefropatiou došlo u 9,9 % pacientov liečených tabletami losartanu a u 3,4 % pacientov liečených placebom k vzniku hyperkaliémie > 5,5 mmol/l.

§ Zvyčajne odzníe po prerušení liečby

Následovné ďalšie nežiaduce reakcie sa vyskytli častejšie u pacientov, ktorí dostali losartan v porovnaní s placebom (frekvencia neznáma): bolesť chrbta, infekcia močových ciest a symptómy podobné chrípke.

Poruchy obličiek a močových ciest:

Následkom inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému 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 reakcií 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 nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky intoxikácie

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

Liečba intoxikácie

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

Opatrenia závisia od času užívania lieku a druhu a závažnosti príznakov. Prioritne je treba zabezpečiť stabilizáciu kardiovaskulárneho systému. Po perorálnom užití sa indikuje podanie dostatočnej dávky aktívneho živočíšneho 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: antagonisty angiotenzínu II, samotné; ATC kód: C09CA01

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Losartan je syntetický perorálny antagonist receptoru pre angiotenzín II (typ AT1). Angiotenzín II, silný vazokonstriktor, je primárny aktívny hormón renín/angiotenzínového systému a je dôležitým determinantom patofyziológie hypertenzie. Angiotenzín II sa viaže na AT1 receptor, 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 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 zostáva antihypertenzný účinok a supresia koncentrácie plazmatického aldosterónu zachovaná, čo svedčí o účinnej blokáde receptoru 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 receptoru než k AT2 receptoru. Na základe porovnania hmotností je aktívny metabolit 10- až 40-krát účinnejší ako losartan.

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 diabetes 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 aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí.

V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Štúdie hypertenzie

V kontrolovaných klinických štúdiách viedlo podávanie losartanu jedenkrát denne pacientom s miernou až stredne ťažkou 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 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 hypertenzívnych pacientov.

Štúdia LIFE

Štúdia LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) bola randomizovaná, trojito slepá, 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 pridal hydrochlorotiazid (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 ACE inhibítorov, antagonistov angiotenzínu II alebo betablokátorov.

Priemerná dĺžka sledovania bola 4,8 roka.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola kompozitná kardiovaskulárna morbidita a mortalita hodnotená znížením kombinovanej incidencie kardiovaskulárnej smrti, cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu. V oboch skupinách došlo k významnému 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 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 významne nelíšil.

Rasa

V štúdií LIFE mali pacienti čiernej pleti 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 pleti liečení atenololom. Preto sa výsledky pozorované pri losartane v porovnaní s atenololom v štúdií 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 terapie s výnimkou ACE inhibítorov 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 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 štúdii sa losartan spravidla dobre znášal, čo je preukázané počtom prerušení liečby z dôvodu nežiaducich účinkov, 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 srdcovým zlyhaním (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 terapie 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 srdcové zlyhanie.

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 srdcové zlyhanie. Liečba losartanom 150 mg znížila riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhanie 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. Poškodenie 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 so 150 mg.

Štúdie ELITE I a ELITE II

V štúdii ELITE uskutočnenej počas 48 týždňov u 722 pacientov so srdcovým zlyhaním (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 štúdii ELITE, že v porovnaní s kaptoprilom losartan znížil riziko úmrtia, sa nepotvrdilo v následnej štúdii ELITE II, ktorá je opísaná nižšie.

V štúdii ELITE II sa porovnával losartan 50 mg jedenkrát denne (počiatočná dávka 12,5 mg, zvýšená na 25 mg a následne na 50 mg jedenkrát denne) s kaptoprilom 50 mg trikrát denne (počiatočná 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 štúdii bolo 3 152 pacientov so srdcovým zlyhaním (II.-IV. trieda NYHA) sledovaných skoro dva roky (medián 1,5 roka), aby sa zistilo, či je losartan lepší 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 štúdiách s pacientmi so srdcovým zlyhaním 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 srdcovým zlyhaním) užívajúcich pri vstupe do štúdie beta-blokátory sa v štúdiu ELITE II pozorovala zvýšená mortalita.

Pediatrická populácia

Pediatrická hypertenzia

Antihypertenzný účinok lieku Losartan STADA sa preukázal v klinickej štúdiu zahŕňajúcej 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 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 skúšané 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 vyšší 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 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 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 štúdiu 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 systolicom aj diastolicom 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 zníženia proteinúrie u detí sa neštudovali.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa losartan dobre absorbuje a podlieha metabolizmu prvého prechodu, pričom sa tvorí aktívny metabolit - karboxylová kyselina 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

Približne 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 jedného percenta sledovaných jedincov 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 konečným polčasom približne 2 hodiny pre losartan a 6-9 hodín pre jeho aktívny metabolit. Pri dávkovaní 100 mg jedenkrát denne sa ani losartan ani jeho aktívny metabolit v plazme signifikantne nekumulujú.

Na eliminácii losartanu a jeho metabolitov sa podieľa vylučovanie žľou 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 hypertenzívnych pacientov sa podstatne nelíšia od hodnôt zistených u mladých hypertenzívnych pacientov.

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

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene spôsobenou alkoholom boli plazmatické hladiny 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 hemodializovaných pacientov približne dvojnásobne väčšia.

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

Ani 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 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 látky, ktoré pôsobia priamo na renínangiotenzínový systém, losartan vyvoláva nežiaduce účinky na vývoj plodu v neskorom štádiu vedúce k smrti plodu a malformáciám.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Každá tableta obsahuje nasledovné neúčinné látky:

Jadro tablety:

laktóza, monohydrát
stearan horečnatý
mikrokryštalická celulóza
škrob, predželatínovaný
oxid kremičitý, koloidný

Filmová vrstva:

hypromelóza
oxid titaničitý E171
makrogol
vosk karnaubský

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC blistre s hliníkovou fóliou.

Losartan STADA 50 mg v baleniach po 10, 10x1 (blister s jednotlivými dávkami), 28, 28 x1 (blister s jednotlivými dávkami), 30, 30 x1 (blister s jednotlivými dávkami), 50, 50 x1 (blister s jednotlivými dávkami), 60, 60 x1 (blister s jednotlivými dávkami), 90, 90 x1 (blister s jednotlivými dávkami), 98, 98 x1 (blister s jednotlivými dávkami), 120 alebo 120 x1 (blister s jednotlivými dávkami) 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

58/0271/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. augusta 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. októbra 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025