

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Losartan Zentiva 12,5 mg filmom obalené tablety
Losartan Zentiva 50 mg filmom obalené tablety
Losartan Zentiva 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Losartan Zentiva 12,5 mg filmom obalené tablety:
Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg draselnej soli losartanu.

Losartan Zentiva 50 mg filmom obalené tablety:
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg draselnej soli losartanu.

Losartan Zentiva 100 mg filmom obalené tablety:
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg draselnej soli losartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Losartan Zentiva 12,5 mg filmom obalené tablety: biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety.

Losartan Zentiva 50 mg filmom obalené tablety: biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s rozmerom približne 11,0 x 5,5 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Losartan Zentiva 100 mg filmom obalené tablety: biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s rozmerom približne 14,0 x 7 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých a u detí a dospelých vo veku 6 až 18 rokov.
- Liečba renálneho ochorenia u dospelých pacientov s hypertenziou a s diabetom mellitus 2. typu s proteinúriou $\geq 0,5$ g/deň ako súčasť antihypertenznej liečby (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Liečba chronického srdcového zlyhania (u dospelých pacientov), keď sa liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) 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 klinicky 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 počiatočná 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. hydrochlorotiazidom) (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 počiatočná 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 sa môže podávať s inými antihypertenzívami (napr. diuretikami, blokátormi kalciového kanála, alfa- alebo beta-blokátormi a centrálne pôsobiacimi látkami) (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1), ako aj s inzulínom a inými bežne používanými hypoglykemizujúcimi látkami (napr. sulfonylureami, glitazónmi a inhibítormi glukozidázy).

Srdcové zlyhanie

Zvyčajná počiatočná dávka losartanu 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, 100 mg denne, až do maximálnej dávky 150 mg jedenkrát denne) podľa tolerancie dávky pacientom.

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

Zvyčajná počiatočná dávka je 50 mg losartanu jedenkrát denne. Na základe odpovede krvného tlaku sa má pridať nízka dávka hydrochlorotiazidu 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 počiatočná dávka 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek a hemodialyzovaní pacienti

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

Porucha 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).

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 sú dostupné údaje popísané v častiach 5.1 a 5.2, ale nie sú žiadne odporúčania pre dávkovanie.

6 až 18 rokov

Odporúčaná dávka u pacientov s telesnou 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 telesnou 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 detí a dospievajúcich 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 poruchou funkcie pečene (pozri tiež časť 4.4).

Starší pacienti

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

Spôsob podania

Tablety s losartanom sa majú prehltnúť a zapiť pohárom vody.

Tablety s losartanom sa môžu podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Súbežné používanie Losartanu Zentiva s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s 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

Precitlivenosť

Angioedém

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

Hypotenzia a nerovnováha elektrolytov/tekutín

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom prudkej terapie diuretikami, dietetického obmedzenia soli, hnačky alebo vracania 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 počiatočná dávka (pozri časť 4.2). Toto odporúčanie sa vzťahuje aj na deti vo veku od 6 do 18 rokov.

Nerovnováhy elektrolytov

Nerovnováhy elektrolytov sú časté u pacientov s poruchou funkcie obličiek 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 losartanom (pozri časť 4.8). Preto sa majú pozorne sledovať plazmatické koncentrácie draslíka, ako aj hodnoty klírensu kreatinínu, obzvlášť starostlivo majú byť monitorovaní pacienti so srdcovým zlyhaním a klírensom kreatinínu medzi 30-50 ml/min.

Súbežné užívanie draslík šetriacich diuretik, suplementov draslíka a náhrad solí obsahujúcich draslík alebo iné lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. lieky obsahujúce trimetoprim) s losartanom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a znižuje funkciu obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACE inhibítorov, 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. ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

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 zvážiť 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 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 s ťažkou 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.

Pediatrickí pacienti 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 poruchou funkcie obličiek alebo bez poruchy funkcie obličiek je tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín, riziko vzniku ťažkej arteriálnej hypotenzie a (často akútnej) poruchy funkcie obličiek.

U pacientov so srdcovým zlyhaním a súbežnou 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 beta-blokátorom 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.

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.

Gravidita

AIIRA sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba AIIRA 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 s AIIRA sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa nasadiť 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 očividne menej účinné pri znižovaní krvného tlaku u černochohov ako u ľudí s inou farbou pleti, potenciálne z dôvodu vyššej prevalencie nízkych hladín renínu v populácii hypertenzných pacientov čiernej pleti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzný účinok losartanu. Súbežné použitie s inými látkami, ktoré môžu vyvolať hypotenziu ako nepriaznivú 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 (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 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. draslík šetriacich diuretík: amiloridu, triamterénu, spironolaktónu) alebo môžu zvýšiť hladiny draslíka (napr. heparín, lieky obsahujúce trimetoprim), 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 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 hladiny lítia v sére.

Ak sa antagonisy angiotenzínu II podávajú zároveň s nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSA, t.j. selektívnymi inhibítormi COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizápalových dávkach a neselektívnymi NSA), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné použitie antagonistov angiotenzínu II alebo diuretík 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 zväziť monitorovanie renálnej funkcie.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím ACE inhibítorov, 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 látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4. a 5.1).

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Podávanie AIIRA sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho 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 AIIRA sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa nasadiť alternatívna terapia.

Je známe, že expozícia 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 časť 5.3).

Ak sa expozícia AIIRA 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 časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože 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 novorodenca alebo nedonoseného novorodenca.

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 ospalivosti, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Losartan bol vyhodnotený v klinických štúdiách takto:

- v kontrolovaných klinických skúškach esenciálnej hypertenzie u >3 000 dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších;
- v kontrolovaných klinických skúškach u 177 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku od 6 do 16 rokov;
- v kontrolovaných klinických skúškach u >9 000 pacientov s hypertenziou vo veku od 55 do 80 rokov s hypertrofiou ľavej komory (pozri Štúdiu LIFE v časti 5.1);

- v kontrolovaných klinických skúškach u >7 700 dospelých pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (pozri Štúdiu ELITE I, ELITE II a HEAAL Štúdiu v časti 5.1);
- v kontrolovaných klinických skúškach u >1 500 pacientov s diabetom mellitus 2. typu vo veku 31 rokov a starších, s proteinúriou (pozri Štúdiu RENAAL v časti 5.1).

V týchto klinických skúškach bol najčastejším nežiaducim účinkom závrat.

Frekvencia nežiaducich účinkov 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 sa nedá odhadnúť).

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich účinkov zistených v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a po uvedení na trh

Nežiaduci účinok	Frekvencia nežiaducich účinkov podľa indikácie				Iné
	Hypertenzia	Hypertenzní pacienti s hypertrofiou ľavej komory	Chronické srdcové zlyhanie	Hypertenzia a diabetes mellitus 2. typu s ochorením obličiek	Po uvedení na trh
Poruchy krvi a lymfatického systému					
anémia			časté		neznáme
trombocytopénia					neznáme
Poruchy imunitného systému					
reakcie z precitlivenosti, anafylaktické reakcie, angioedém* a vaskulitída**					zriedkavé
Psychické poruchy					
depresia					neznáme
Poruchy nervového systému					
závrat	časté	časté	časté	časté	
somnolencia	menej časté				
bolesť hlavy	menej časté		menej časté		
poruchy spánku	menej časté				
parestézia			zriedkavé		
migréna					neznáme
dysgeúzia					neznáme
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo	časté	časté			
tinnitus					neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					
palpitácie	menej časté				
angína pectoris	menej časté				
synkopa			zriedkavé		
atriálna fibrilácia			zriedkavé		
cerebrovaskulárna príhoda			zriedkavé		
Poruchy ciev					

(ortostatická) hypotenzia (vrátane od dávky závislých ortostatických účinkov)	menej časté		časté	časté	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					
dyspnoe			menej časté		
kašeľ			menej časté		neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu					
bolesti brucha	menej časté				
zápcha	menej časté				
hnačka			menej časté		neznáme
nauzea			menej časté		
vracanie			menej časté		
intestinálny angioedém					zriedkavé
Poruchy pečene a žľových ciest					
pankreatitída					neznáme
hepatitída					zriedkavé
abnormality funkcie pečene					neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva					
urtikária			menej časté		neznáme
pruritus			menej časté		neznáme
vyrážka	menej časté		menej časté		neznáme
fotosenzitivita					neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					
myalgia					neznáme
artralgia					neznáme
rabdomyolýza					neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest					
obličková nedostatočnosť			časté		
zlyhanie obličiek			časté		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					
erektilná dysfunkcia/impotenci a					neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					
asténia	menej časté	časté	menej časté	časté	
únava	menej časté	časté	menej časté	časté	
edém	menej časté				
celková nevoľnosť					neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
hyperkaliémia	časté		menej časté †	časté ‡	
zvýšenie alanínaminotransferáz y (ALT) §	zriedkavé				
zvýšenie močoviny v krvi, kreatinínu v sére a draslíka v sére			časté		
hyponatriémia					neznáme
hypoglykémia				časté	

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

**Vráťane Henochovej-Schönleinovej purpury.

‖ Najmä u pacientov s intravaskulárnou depléciou, napr. u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním alebo pri liečbe vysokými dávkami diuretík.

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

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

§ Zvyčajne sa upraví po prerušení liečby

Následovné nežiaduce účinky sa vyskytli častejšie u pacientov užívajúcich losartan, ako u pacientov užívajúcich 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 terapie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich účinkov u detí a dospievajúcich sa zdá byť podobný profilu pozorovanému u dospelých pacientov. Údaje u detí a dospievajúcich 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 týkajúce sa predávkovania u ľudí. Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania je hypotenzia a tachykardia. Bradykardia sa môže vyskytnúť z parasympatickej (vagovej) stimulácie.

Liečba

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

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

Losartan, ani jeho aktívny metabolit sa nedajú odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs), samotné, ATC kód: C09CA01

Spôsob účinku:

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 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 AT₁ receptoru než k AT₂ receptoru. Na základe porovnania hmotností je aktívny metabolit 10- až 40-krát účinnejší ako losartan.

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 hypertenzných pacientov.

Štúdia LIFE

Štúdia LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) bola randomizovaná, trojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia s 9 193 pacientami 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 beta-blokátorov.

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 signifikantnému zníženiu krvného tlaku na porovnateľné hodnoty. U pacientov, ktorí dosiahli primárny kompozitný cieľový ukazovateľ, viedla liečba losartanom v porovnaní s atenololom k 13,0 % zníženiu rizika ($p=0,021$, 95 % interval spoľahlivosti 0,77-0,98). Toto bolo spôsobené predovšetkým 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 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 skúmaný liek na 100 mg denne, ak to bolo vhodné; 72 % pacientov užívalo väčšinu času dávku 100 mg denne. Iné antihypertenzíva (diuretiká, antagonisty 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 štúdií sa losartan spravidla dobre znášal, čo je preukázané počtom prerušení liečby z dôvodu nežiaducich reakcií, ktorý bol porovnateľný so skupinou, ktorá dostávala placebo.

Štúdia HEAAL

Štúdia HEAAL (The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) bola kontrolovaná klinická štúdia vykonaná celosvetovo u 3 834 pacientov vo veku od 18 do 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 po dobu 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 150 mg losartanu (828 prípadov) v porovnaní s 50 mg losartanu (889 prípadov) viedla k 10,1 % zníženiu rizika ($p = 0,027$, 95 % interval spoľahlivosti 0,82 až 0,99), v počte pacientov, ktorí dosiahli primárny kompozitný cieľový ukazovateľ. To je možné pripísať predovšetkým zníženiu počtu prípadov hospitalizácie pre srdcové zlyhanie. Liečba 150 mg losartanu znížila riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhanie o 13,5 % v porovnaní s 50 mg losartanu ($p = 0,025$, 95 % interval spoľahlivosti 0,76 -0,98). Počet všetkých prípadov úmrtia z akejkoľvek príčiny sa medzi

oboma liečebnými skupinami výrazne nelíšil. Porucha funkcie obličiek, hypotenzia a hyperkaliémia sa častejšie vyskytovali v skupine užívajúcej 150 mg losartanu ako v skupine užívajúcej 50 mg losartanu, ale tieto nežiaduce účinky neviedli výrazne viac k prerušeniu liečby v skupine užívajúcich 150 mg losartanu.

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 pacientami liečenými losartanom a pacientami liečenými kaptoprilom pozorovaný žiaden rozdiel týkajúci sa primárneho cieľového ukazovateľa – dlhodobej zmeny v renálnej funkcii. Pozorovanie v štúdii ELITE I, 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 akejkoľvek príčiny. 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 spácientmi 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 štúdii ELITE II pozorovala zvýšená mortalita.

Dvojité blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (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 ACE inhibítora 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 ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II. ACE inhibítory 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 inhibítormi 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 aliskirénu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Pediatrická populácia

Hypertenzia u detí a dospelých

Antihypertenzný účinok losartanu sa preukázal v klinickej štúdii zahŕňajúcej 177 hypertenzných detí a dospelých vo veku 6 až 16 rokov s telesnou 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 telesnou hmotnosťou >50 kg dostávali buď 5; 50 alebo 100 mg losartanu

denne. Podávanie losartanu jedenkrát denne znížilo na konci tretieho týždňa minimálny krvný tlak v závislosti od veľkosti dávky.

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

Tieto výsledky sa potvrdili počas II. obdobia štúdie, kde boli pacienti po troch týždňoch liečby randomizovaní na pokračovanie s losartanom alebo placebom. Rozdiel vo vzostupe krvného tlaku bol v porovnaní s placebom najvyšší v skupine so strednou dávkou (6,70 mmHg pri strednej dávke oproti 5,38 mmHg pri vysokej dávke). Zvýšenie minimálneho diastolického krvného tlaku bolo u pacientov užívajúcich placebo a pacientov pokračujúcich v liečbe losartanom v najnižšej dávke v každej skupine rovnaké, čo znova poukazuje na to, že v každej skupine nemala najnižšia dávka signifikantný antihypertenzný účinok.

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

U hypertenzných (N = 60) a normotenzných (N = 246) detí s proteinúriou sa v 12-týždňovej, placebom a aktívnym komparátorom (amlodipín) kontrolovanej klinickej štúdií hodnotil účinok losartanu na proteinúriu. Proteinúria bola definovaná ako pomer proteínu 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 signifikantné 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 signifikantná 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 po dobu až 3 rokov v otvorenej, sledujúcej bezpečnosť, rozšírenej fázy tej istej štúdie, do ktorej boli pozvaní všetci pacienti, ktorí dokončili 12-týždňovú základnú štúdiu. Celkovo 268 pacientov vstúpilo do otvorenej rozšírenej fázy a boli opätovne randomizovaní na losartan (N=134) alebo na enalapril (N=134) a 109 pacientov malo ≥ 3 roky sledovania (vopred špecifikovaný sledovaný parameter u viac ako 100 pacientov, ktorí dokončili 3 roky v nadväznosti na predĺženie obdobia). Rozsah dávok losartanu a enalaprilu sa podávala podľa uváženia vyšetrovateľa a bola 0,30 – 4,42 mg/kg/deň a 0,02 – 1,13 mg/kg/deň, jednotlivo. Maximálna denná dávka 50 mg pre menej ako 50 kg telesnej hmotnosti a 100 mg pre viac ako 50 kg telesnej hmotnosti neboli prekročené u väčšiny pacientov počas rozšírenej fázy štúdie.

Stručne povedané, výsledky rozšírenej štúdie ukazujú, že losartan bol veľmi dobre znášaný a viedol k trvalému poklesu proteinúrie bez znateľnej zmeny glomerulárnej filtrácie (GFR) v priebehu 3 rokov. U normotenzných pacientov (n=205), mal enalapril číselne väčší účinok na proteinúriu v porovnaní s losartanom (-33,0 % (95 % CI -47,2; -15,0) vs -16,6 % (95 % CI -34,9; 6,8)) a na GFR (9,4 (95 % CI 0,4; 18,4) vs -4,0 (95 % CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²). U pacientov s hypertenziou (n=49), mal

losartan číselne väčší účinok na proteinúriu (-44,5 % (95 % CI -64,8; -12,4) vs -39,5 % (95 % CI -62,5; -2,2)) a GFR (18,9 (95 % CI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95 % CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m².

Na štúdium bezpečnosti a účinnosti losartanu u detí vo veku od 6 mesiacov do 6 rokov s hypertenziou bola vykonaná otvorená klinická štúdia v určenom rozsahu dávok. Celkovo 101 pacientov bolo randomizovaných do jednej z troch rôznych východiskových dávok otvorenej štúdie s losartanom: nízka dávka 0,1 mg/kg/deň (N = 33), stredná dávka 0,3 mg/kg/deň (N = 34) alebo vysoká dávka 0,7 mg/kg/deň (N = 34). Z toho bolo 27 detí, ktoré boli definované ako deti vo veku od 6 do 23 mesiacov. Skúšaná medikácia bola titrovaná na vyššiu úroveň dávky počas 3, 6 a 9 týždňov pre pacientov, ktorí nedosiahli cieľový krvný tlak a ešte nedostávali maximálnu dávku (1,4 mg/kg/deň, nesmie presiahnuť 100 mg/deň) losartanu.

Z 99 pacientov liečených skúšanou medikáciou pokračovalo 90 (90,9 %) pacientov v predĺženej štúdii s následným monitorovaním každé 3 mesiace. Priemerná dĺžka liečby bola 264 dní. V súhrne priemerné zníženie krvného tlaku od východiskovej hodnoty bolo podobné vo všetkých liečených skupinách (zmena z východiskového stavu do 3. týždňa, STK bol -7,3, -7,6 a -6,7 mmHg pre nízko-, stredno- a vysoko-dávkovú skupinu, redukcia z východiskového stavu do 3. týždňa, DTK bola -8,2, -5,1 a -6,7 mmHg pre nízko-, stredno- a vysoko-dávkovú skupinu.); avšak, nebola žiadna štatisticky významná odozva na STK a DTK v závislosti na dávke. 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 javí porovnateľný medzi liečenými skupinami.

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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 hladiny losartanu až dvojnásobne vyššie ako u mužských hypertenzných pacientov, zatiaľ čo plazmatické hladiny jeho aktívneho metabolitu sa u mužov a žien nelíšili.

U pacientov s miernou až stredne 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 časti 4.2 a 4.4).

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

Plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sa u pacientov s poruchou 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 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 renín-angiotenzínový 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

Jadro:

mikrokryštalická celulóza
manitol
krospovidón
koloidný bezvodý oxid kremičitý
mastenec
stearát horečnatý

Losartan Zentiva 12,5 mg filmom obalené tablety a Losartan Zentiva 50 mg filmom obalené tablety:

Obal:

obaľovacia sústava Sepifilm 752 biela (hypromelóza, mikrokryštalická celulóza, stearoylmakrogol 2000, oxid titaničitý (E171))
makrogol 6000.

Losartan Zentiva 100 mg filmom obalené tablety:

Obal:

hypromelóza 2910/5

makrogol 6000

oxid titaničitý (E171)

mastenec.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1. Blister ALU/ALU, papierová skladacia škatuľka, písomná informácia pre používateľa.
 2. Blister PVC/PVDC/ALU, papierová skladacia škatuľka, písomná informácia pre používateľa.
- Veľkosť balenia: 30, 60 a 90 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, a. s.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Losartan Zentiva 12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0081/08-S

Losartan Zentiva 50 mg filmom obalené tablety: 58/0083/08-S

Losartan Zentiva 100 mg filmom obalené tablety: 58/0084/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2008

Dátum posledného predĺženia: 14. septembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025