

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. Název léčivého přípravku

Sangona 12,5 mg potahované tablety

Sangona 50 mg potahované tablety

Sangona 100 mg potahované tablety

### 2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna tableta obsahuje losartanum kalicum 12,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1,18 mg laktosy.

Jedna tableta obsahuje losartanum kalicum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,05 mg laktosy.

Jedna tableta obsahuje losartanum kalicum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,42 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. Léková forma

Potahovaná tableta

12,5 mg potahovaná tableta

Modré, oválné potahované tablety s označením „1“ na jedné straně.

50 mg potahovaná tableta

Bílé, oválné potahované tablety s rýhou na obou stranách a s označením „3“ na jedné straně.

Tabletu lze dělit na stejné dávky.

100 mg potahovaná tableta

Bílé, podlouhlé potahované tablety s třemi rýhami na obou stranách a s označením „5“ na jedné straně.

Tabletu lze dělit na stejné čtvrtiny.

### 4. Klinické údaje

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Léčba esenciální hypertenze u dospělých a dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let.
- Léčba renálního onemocnění u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus typu 2 s proteinurií  $\geq 0,5$  g/den jako součást antihypertenzní léčby (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Léčba chronického srdečního selhání u dospělých pacientů, pokud léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory) není považována za vhodnou v důsledku inkompatibility, zvláště kašle, nebo kontraindikací. Pacienti se srdečním selháním, kteří byli stabilizováni pomocí ACE inhibitoru, nesmějí být na přípravek Sangona převáděni.

Pacienti musí mít ejekční frakci levé komory  $\leq 40\%$  a musí být klinicky stabilní a musí mít stanovený léčebný režim pro chronické srdeční selhání.

- Snížení rizika cévní mozkové příhody u dospělých hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory doloženou EKG (viz bod 5.1 studie LIFE, Rasa).

## 4.2. Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### Hypertenze

Obvyklá zahajovací a udržovací dávka je 50 mg jednou denně. Maximálního antihypertenzního účinku se dosáhne za 3 až 6 týdnů po zahájení léčby. Některým pacientům může dále prospět zvýšení dávky na 100 mg přípravku Sangona jednou denně (ráno). Losartan lze podávat s dalšími antihypertenzními léčivy, zvláště s diuretiky (např. hydrochlorothiazidem) (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

#### Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 s proteinurií $\geq 0,5$ g/den

Obvyklá zahajovací dávka je 50 mg jednou denně. Dávku lze na základě reakce krevního tlaku jeden měsíc po zahájení léčby zvýšit na 100 mg jednou denně. Losartan lze podávat s jinými antihypertenzivy (např. diuretiky, blokátory vápníkového kanálu, alfa- nebo beta-blokátory a centrálně působícími látkami - viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1), stejně jako s inzulínem a jinými obvykle používanými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, glitazony a inhibitory glukosidázy).

#### Srdeční selhání

Obvyklá zahajovací dávka losartanu u pacientů se srdečním selháním je 12,5 mg jednou denně. Dávku je obecně nutno zvyšovat v týdenních intervalech (tj. 12,5 mg denně, 25 mg denně, 50 mg denně, 100 mg denně, až do maximální dávky 150 mg jednou denně) podle toho, jak je pacientem snášena.

#### Snížení rizika cévní mozkové příhody u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory doloženou EKG

Obvyklá zahajovací dávka je 50 mg losartanu jednou denně. Na základě reakce krevního tlaku je nutno přidat nízkou dávku hydrochlorothiazidu a/nebo je nutno dávku losartanu zvýšit na 100 mg jednou denně.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

#### Použití u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu

U pacientů s deplecí intravaskulárního objemu (např. u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik) se doporučuje zahajovací dávka 25 mg jednou denně (viz bod 4.4).

#### Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů na hemodialýze

U pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů na hemodialýze není žádná úprava zahajovací dávky potřebná.

#### Použití u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater v anamnéze je nutno zvážit nižší dávku. S pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné terapeutické zkušenosti. Proto se u pacientů s těžkou poruchou funkce jater Sangona nedoporučuje (viz body 4.3 a 4.4).

#### Pediatrická populace

##### 6 měsíců – méně než 6 let

Bezpečnost a účinnost dětí ve věku od 6 měsíců do 6 let nebyla stanovena. V současné době dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale nejsou doporučení ohledně dávkování.

##### 6 -18 let

O účinnosti a bezpečnosti losartanu u dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let při léčbě hypertenze jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.1). Omezené farmakokinetické údaje jsou k dispozici u dětí s hypertenzí starších než 1 měsíc (viz bod 5.2).

U pacientů, kteří jsou schopni polykat tablety a jejichž hmotnost je vyšší než 20 kg a nižší než 50 kg, je doporučená dávka 25 mg jednou denně. (Ve výjimečných případech lze dávku zvýšit na maximálně 50 mg jednou denně.) Dávkování je nutno upravit podle reakce krevního tlaku.

U pacientů s tělesnou hmotností více než 50 kg je obvyklá dávka 50 mg jednou denně. Ve výjimečných případech lze dávku upravit na maximálně 100 mg jednou denně. Dávky nad 1,4 mg/kg (nebo nad 100 mg) denně nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Losartan se nedoporučuje u dětí mladších 6 let, protože u této skupiny pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje.

Losartan se nedoporučuje u dětí s glomerulární filtrací  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , protože nejsou k dispozici žádné údaje (viz také bod 4.4).

Losartan se rovněž nedoporučuje u dětí s poruchou funkce jater (viz také bod 4.4).

#### Použití u starších pacientů

I když u pacientů starších 75 let je nutno zvážit zahájení léčby dávkou 25 mg, není obvykle u starších pacientů úprava dávky potřebná.

#### **Způsob podání**

Přípravek Sangona se musí zapít sklenicí vody.

Přípravek Sangona lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

#### **4.3. Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz body 4.4 a 6.1).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6), kojení (viz bod 4.6).
- Těžká porucha funkce jater.
- Současné užívání přípravku Sangona s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Hypersenzitivita

Angioedém: Pacienti s angioedémem v anamnéze (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) musí být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

##### Hypotenze a porucha rovnováhy elektrolytů/tekutin

Symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce a po zvýšení dávky, se může vyskytnout u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku v důsledku silné diuretické léčby, omezení příjmu solí v potravě, průjmu nebo zvracení. Tyto stavy je nutno napravit před podáním losartanu nebo je nutno použít nižší zahajovací dávku (viz bod 4.2). To platí také u dětí ve věku 6 až 18 let.

##### Poruchy rovnováhy elektrolytů:

Poruchy rovnováhy elektrolytů jsou u pacientů s poruchou funkce ledvin, ať již s diabetem nebo bez něj, časté, přičemž je nutno se jimi zabývat. V klinické studii provedené u pacientů s diabetem 2. typu s nefropatií byla incidence hyperkalemie ve skupině léčené losartanem v porovnání se skupinou léčenou placebem vyšší (viz bod 4.8). Plasmatické koncentrace draslíku stejně jako hodnoty clearance kreatininu tedy musí být přísně sledovány, zejména je nutno pečlivě sledovat pacienty se srdečním selháním a clearance kreatininu mezi 30 – 50 ml/min.

Současné podávání kalium šetřících diuretik, suplementace draslíku a podávání náhražky solí s obsahem draslíku s losartanem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

##### Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických údajů, které prokazují významně zvýšené plasmatické koncentrace losartanu u cirhotických pacientů, musí být u pacientů s poruchou funkce jater v anamnéze zvážena nižší dávka. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou s losartanem žádné terapeutické

zkušenosti. Losartan tudíž nesmí být pacientům s těžkou poruchou funkce jater podáván (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Losartan se nedoporučuje u dětí s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce ledvin

V důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny změny renálních funkcí, včetně selhání ledvin (zejména u pacientů, u kterých je funkce ledvin závislá na systému renin-angiotenzin-aldosteron, jako jsou pacienti s těžkou srdeční nedostatečností nebo se stávající dysfunkcí ledvin). Stejně jako u jiných léků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, bylo rovněž u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující solitární ledvinu hlášeno zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu; tyto změny renálních funkcí mohou být při vysazení léčby reverzibilní. Přípravek Sangona musí být u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie u solitární ledviny používán opatrně.

#### Použití u pediatrických pacientů s poruchou ledvin

Losartan se nedoporučuje u dětí s glomerulární filtrací  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , protože k dispozici nejsou žádné údaje (viz bod 4.2).

Renální funkce je nutno během léčby losartanem pravidelně sledovat, protože může dojít k jejich zhoršení. To platí zejména, pokud se losartan podává za přítomnosti jiného chorobného stavu (horečka, dehydratace), u kterého je pravděpodobné, že renální funkce naruší.

Bylo prokázáno, že současné podávání losartanu a ACE inhibitorů zhoršuje renální funkce. Současné používání se tedy nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Transplantace ledvin

U pacientů s nedávnou transplantací ledvin nejsou žádné zkušenosti.

#### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nebudou obecně na antihypertenziva působící prostřednictvím inhibice systému renin-angiotenzin reagovat. Používání losartanu se tedy nedoporučuje.

#### Ischemická choroba srdeční a cerebrovaskulární choroba

Stejně jako u všech antihypertenziv může nadměrný pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiovaskulární a cerebrovaskulární chorobou vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

#### Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním, s poruchou funkce ledvin nebo bez ní, existuje – jako u jiných léčiv ovlivňujících systém renin-angiotenzin – riziko těžké arteriální hypotenze a (často akutní) poruchy funkce ledvin.

U pacientů se srdečním selháním a souběžnou těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkým srdečním selháním (třída NYHA IV), stejně jako u pacientů se srdečním selháním a symptomatickými život ohrožujícími srdečními arytmiemi nejsou k dispozici dostatečné terapeutické zkušenosti. Losartan tudíž musí být u těchto skupin pacientů používán opatrně. Kombinace losartanu a beta-blokátorů by měla být používána s opatrností (viz bod 5.1.)

#### Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako je tomu u jiných vazodilatátorů, je třeba zvláštní opatrnosti u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

#### Zvláštní upozornění týkající se pomocných látek

Přípravek Sangona obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### Těhotenství

Léčba losartanem nesmí být během těhotenství zahajována. Pokud se pokračování v léčbě losartanem nepovažuje za nezbytné, musí být pacientky plánující otěhotnění převedeny na alternativní antihypertenziva, která mají pro použití v těhotenství zavedený bezpečnostní profil. Pokud se zjistí těhotenství, musí být léčba losartanem ihned ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

### Další upozornění a opatření

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, jsou losartan a další antagonisté angiotenzinu při snižování krevního tlaku zjevně méně účinné u černošských pacientů než u pacientů s jinou barvou pleti, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu u černošské hypertenzní populace.

### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jiná antihypertenziva mohou hypotenzní účinky losartanu zesílit. Jiné látky navozující hypotenzi jako nežádoucí účinek (jako např. tricyklická antidepresiva, antipsychotika, baklofen a amifostin) mohou riziko hypotenze zvýšit.

Přípravek Sangona je metabolizován převážně cytochromem P450 (CYP) 2C9 na aktivní metabolit s karboxykyselinou. V klinickém hodnocení bylo zjištěno, že flukonazol (inhibitor CYP2C9) snižuje expozici aktivnímu metabolitu přibližně o 50 %. Bylo zjištěno, že současná léčba přípravkem Sangona s rifampicinem (což je induktor metabolických enzymů) vedla ke 40% snížení plasmatických koncentrací aktivního metabolitu. Klinický význam tohoto účinku není znám. Při současné léčbě fluvastatinem (což je slabý inhibitor CYP2C9) nebyl v expozici zjištěn žádný rozdíl.

Jako je tomu u jiných léčiv, která blokují angiotenzin II nebo jeho účinky, současné používání jiných léčiv, která zadržují draslík (např. kalium šetřící diuretika: amilorid, triamteren, spironolakton) nebo která mohou zvýšit hladiny draslíku (např. heparin), suplementace draslíku nebo podávání náhražek solí obsahujících draslík, může vést ke zvýšení sérových hladin draslíku. Souběžné podávání těchto přípravků se nedoporučuje.

Při současném podávání lithia s ACE inhibitory bylo hlášeno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Byly rovněž hlášeny velmi vzácné případy s antagonisty receptoru angiotenzinu II. Současné podávání lithia a losartanu je nutno provádět opatrně. Pokud se prokáže, že je tato kombinace nezbytně nutná, doporučuje se během současného podávání těchto léčiv monitorování hladin lithia v séru.

Pokud se antagonisté angiotenzinu II podávají současně s nesteroidními antirevmatiky (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách a neselektivními nesteroidními antirevmatiky) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné používání antagonistů angiotenzinu II nebo diuretik a nesteroidních antirevmatik může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a ke zvýšení sérového draslíku, zvláště u pacientů se stávající nedostatečnou funkcí ledvin. Tuto kombinaci je nutno podávat opatrně, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být odpovídajícím způsobem zavodňováni, přičemž po zahájení souběžné léčby a pak pravidelně poté je nutno zvážit monitorování renálních funkcí.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

#### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Použití inhibitorů receptoru angiotenzinu II v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje (viz bod 4.4). Použití inhibitorů receptoru angiotenzinu II ve 2. a 3. trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nejsou jednoznačné; nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. I když o riziku inhibitorů receptoru angiotenzinu II nejsou k dispozici žádné kontrolované epidemiologické údaje, mohou pro tuto třídu léčivých přípravků podobná rizika existovat. Kromě případů, kdy je pokračující léčba blokátory angiotenzinového receptoru považována za nezbytnou, musí být pacientky plánující otěhotnění převedeny na alternativní antihypertenziva, která mají pro použití v těhotenství zavedený bezpečnostní profil. Pokud se zjistí těhotenství, musí být léčba inhibitory receptoru angiotenzinu II ihned ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice léčbě inhibitory receptory angiotenzinu II ve druhém a třetím trimestru těhotenství navozuje u lidí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, zpomalení osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenzi, hyperkalemii) (viz také bod 5.3). Pokud v období od druhého trimestru těhotenství došlo k expozici inhibitorům receptoru angiotenzinu II, doporučuje se provést ultrazvukové vyšetření renálních funkcí a lebky.

Děti matek, které užívaly inhibitory receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány s ohledem na hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

##### Kojení

Jelikož o použití losartanu během kojení nejsou k dispozici žádné informace, losartan se nedoporučuje a přednost se dává alternativním způsobům léčby se zavedenějšími bezpečnostními profily v období kojení, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů je však nutno mít na mysli, že během antihypertenzní léčby, zejména při zahájení léčby a zvyšování dávky, se může příležitostně vyskytnout závrať nebo ospalost.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Losartan byl hodnocen v následujících klinických studiích:

- v kontrolovaném klinickém hodnocení u > 3 000 dospělých pacientů ve věku 18 let a starších s esenciální hypertenzí
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u 177 hypertenzních pediatrických pacientů ve věku 6 až 16 let
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u > 9 000 hypertenzních pacientů ve věku 55 až 80 let s hypertrofií levé komory (viz Studie LIFE, bod 5.1)
- v kontrolovaných klinických hodnocení u > 7 700 pacientů s chronickým srdečním selháním (viz studie ELITE I, ELITE II a HEAAL, bod 5.1)
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u > 1 500 diabetických pacientů ve věku 31 let a starších s proteinurií (viz studie RENAAL, bod 5.1).

V těchto klinických studiích byla nejčastějším nežádoucím účinkem závrať.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže jsou definovány podle následujících kritérií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Frekvence nežádoucích účinků zjištěné z placebem kontrolovaných klinických studií a zkušeností po uvedení na trh

Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucího účinku podle indikace				Ostatní
	Hypertenze	Hypertenzní pacienti s hypertrofií levé komory	Chronické srdeční selhání	Hypertenze a diabetes typu 2 s renální chorobou	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>					
anemie			časté		není známo
trombocytopenie					není známo
<b>Poruchy imunitního systému</b>					
hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce, angioedém <sup>1</sup> , vaskulitida <sup>2</sup>					vzácné
<b>Psychiatrické poruchy</b>					
deprese					není známo
<b>Poruchy nervového systému</b>					
závratě	Časté	časté	časté	časté	
somnolence	méně časté				
bolesti hlavy	méně časté		méně časté		
poruchy spánku	méně časté				
parestézie			vzácné		
migréna					není známo
dysgeuzie					není známo
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>					
vertigo	Časté	časté			
tinnitus					není známo
<b>Srdeční poruchy</b>					
palpitace	méně časté				
angina pectoris	méně časté				
synkopa			vzácné		
fibrilace síní			vzácné		

cerebrovaskulární příhoda			vzácné		
<b>Cévní poruchy</b>					
(ortostatická) hypotenze (včetně na dávce závislé ortostatické účinky) <sup>3</sup>	méně časté		časté	časté	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>					
dušnost			méně časté		
kašel			méně časté		není známo
<b>Gastrointestinální poruchy</b>					
bolest břicha	méně časté				
zácpa	méně časté				
průjem			méně časté		není známo
nauzea			méně časté		
zvracení			méně časté		
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>					
pankreatitida					není známo
hepatitida					vzácné
abnormality jaterních funkcí					není známo
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>					
kopřivka			méně časté		není známo
svědění			méně časté		není známo
vyrážka	méně časté		méně časté		není známo
fotosenzitivita					není známo
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>					
myalgie					není známo
artralgie					není známo
rhabdomyolýza					není známo
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>					
poruchy ledvin			časté		
selhání ledvin			časté		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>					
erektilní dysfunkce/ impotence					není známo
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>					
astennie	méně časté	časté	méně časté	časté	
únava	méně časté	časté	méně časté	časté	
edém	méně časté				
nevolnost					není známo
<b>Vyšetření</b>					
hyperkalemie	Časté		méně časté <sup>4</sup>	časté <sup>5</sup>	
zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)	Vzácné				
zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu a draslíku v séru			časté		
hyponatremie					není známo
hypoglykemie				časté	



<sup>1</sup>Včetně otoku laryngu, glottis, tváře, rtů, faryngu a/nebo jazyka (způsobujících obstrukci dýchacích cest) u některých z těchto pacientů byl angioedém hlášen v minulosti v souvislosti s podáváním jiných léčiv, včetně ACE inhibitorů.

<sup>2</sup>Včetně Henoch-Schönleinovy purpury.

<sup>3</sup>Zvláště u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, např. u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik.

<sup>4</sup>Časté u pacientů, kteří užívali 150 mg losartanu místo 50 mg losartanu.

<sup>5</sup>V klinické studii u pacientů s diabetem typu 2 s nefropatií se rozvinula hyperkalemie > 5,5 mmol/l u 9,9 % pacientů léčených tabletami losartanu a u 3,4 % pacientů léčených placebem.

<sup>6</sup>Obvykle po vysazení léčby vymizí.

Následující nežádoucí účinky se vyskytly častěji u pacientů léčených losartanem než u pacientů léčených placebem (frekvence není známa): bolesti v zádech, infekce močových cest a příznaky podobné chřipce.

#### Poruchy ledvin a močových cest:

V důsledku inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron byly u ohrožených pacientů hlášeny změny renálních funkcí, včetně selhání ledvin; tyto změny renálních funkcí mohou být po vysazení léčby reverzibilní (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků je u pediatrických pacientů podobný jako u dospělých pacientů. Údaje získané u pediatrické populace jsou omezené.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

[www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9. Předávkování**

#### *Symptomy intoxikace*

K dispozici jsou omezené údaje týkající se předávkování u člověka. Nejpravděpodobnějšími projevy předávkování jsou hypotenze a tachykardie. Bradykardie by se mohla projevit po stimulaci parasympatiku (vagu).

#### *Léčba intoxikace*

Jestliže se objeví symptomatická hypotenze, je třeba zahájit podpůrnou léčbu.

Opatření závisí na čase požití léku a druhu a závažnosti symptomů. Především je nutno se zaměřit na stabilizaci oběhového systému. Po perorálním příjmu je indikováno podání dostačující dávky aktivního uhlí. Poté je nutno pečlivě sledovat vitální parametry. Vitální parametry je nutno v případě potřeby napravit.

Ani losartan, ani jeho aktivní metabolit nelze odstranit hemodialýzou.

## **5. Farmakologické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotenzin II, samotní, ATC kód: C09CA01

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Losartan je syntetickým perorálním antagonistou receptoru angiotenzinu-II (typy AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II, což je mocný vasokonstriktor, je primárním aktivním hormonem renin/angiotenzinového systému a

důležitou determinantou patofyziologie hypertenze. Angiotenzin II se váže na receptor AT<sub>1</sub>, který se nachází v mnohých tkáních (např. hladké svalovině cév, nadledvinkách, ledvinách a v srdci) a který vykazuje několik důležitých biologických reakcí, včetně vazokonstrikce a uvolnění aldosteronu. Angiotenzin II rovněž stimuluje proliferaci buněk hladké svaloviny.

Losartan selektivně blokuje receptor AT<sub>1</sub>. *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktivní metabolit karboxylové kyseliny E-3174 blokují všechny fyziologicky významné účinky angiotenzinu II, bez ohledu na zdroj nebo cestu jeho syntézy.

Losartan nemá agonistický účinek ani neblokuje receptory jiných hormonů ani iontové kanály důležité pro kardiovaskulární regulaci. Losartan navíc neinhibuje ACE (kinináza II), což je enzym, který degraduje bradykinin. V důsledku toho nepotencuje nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Během podávání losartanu vede vyloučení negativní zpětné vazby na vylučování reninu zprostředkované angiotenzinem II ke zvýšení aktivity reninu v plasmě (plasma renin activity - PRA). Zvýšení PRA vede ke zvýšení angiotenzinu II v plasmě. Navzdory těmto zvýšením jsou antihypertenzní aktivita a pokles plasmatických koncentrací aldosteronu zachovány, což ukazuje na účinnou blokádu receptoru angiotenzinu II. Po vysazení losartanu poklesly hladiny PRA a angiotenzinu II během tří dnů na výchozí hodnoty.

Jak losartan, tak jeho hlavní aktivní metabolit mají mnohem vyšší afinitu k receptoru AT<sub>1</sub>, než k receptoru AT<sub>2</sub>. Aktivní metabolit je v hmotnostním vyjádření 10- až 40-krát účinnější než losartan.

### Hypertenzní studie

V kontrolovaných klinických studiích navodilo podávání losartanu jednou denně pacientům s mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí statisticky významné snížení systolického a diastolického krevního tlaku. Měření krevního tlaku 24 hodin po dávce v porovnání s měřením 5 až 6 hodin po dávce prokázalo snížení krevního tlaku po dobu 24 hodin; přirozený diurnální rytmus byl zachován. Snížení krevního tlaku na konci dávkovacího intervalu dosahovalo 70 až 80 % účinku pozorovaného 5 až 6 hodin po dávce.

Vysazení losartanu u hypertenzních pacientů nevedlo k náhlému zvýšení krevního tlaku (rebound). Navzdory výraznému poklesu krevního tlaku losartan neměl žádné klinicky významné účinky na srdeční frekvenci.

Losartan je u žen i mužů stejně účinný, stejně tak u mladších (do 65 let) a starších hypertenzních pacientů.

### Studie LIFE

Studie „Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension“ [LIFE] byla randomizovanou, trojitě zaslepenou, aktivním komparátorem kontrolovanou studií provedenou na 9193 hypertenzních pacientech ve věku od 55 do 80 let s hypertrofií levé komory dokumentovanou EKG.

Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené jednou denně losartanem v dávce 50 mg nebo do skupiny léčené jednou denně atenololem v dávce 50 mg. Pokud se nedosáhlo cílového krevního tlaku (< 140/90 mmHg), byl napřed přidán hydrochlorothiazid (12,5 mg) a v případě potřeby byla poté dávka losartanu nebo atenololu zvýšena na 100 mg jednou denně. Pokud to bylo nezbytné k dosažení cílového krevního tlaku, byla přidána jiná antihypertenziva, s výjimkou ACE inhibitorů, antagonistů angiotenzinu II nebo betablokátorů.

Střední hodnota doby následného pozorování byla 4,8 roku.

Primárním kritériem účinnosti byl komplex kardiovaskulární morbidity a mortality měřený snížením kombinované incidence kardiovaskulární smrti, cévní mozkové příhody a infarktu myokardu. V obou skupinách byl krevní tlak významně snížen na podobné úrovni. U pacientů, kteří dosáhli primárního složeného kritéria účinnosti, vedla v porovnání s atenololem léčba losartanem ke 13,0% snížení rizika

( $p=0,021$ , 95% interval spolehlivosti 0,77 - 0,98). Tento jev bylo zejména možno přisoudit snížení incidence cévní mozkové příhody. Léčba losartanem snižovala v porovnání s atenololem riziko cévní mozkové příhody o 25 % ( $p=0,001$ , 95% interval spolehlivosti 0,63 – 0,89). Počty kardiovaskulárních úmrtí a infarktů myokardu nebyly mezi léčenými skupinami významně odlišné.

### *Rasa*

Ve studii LIFE černošští pacienti léčení losartanem měli vyšší riziko, že budou stíženi primárním složeným kritériem účinnosti, tj. kardiovaskulární příhodou (např. infarktem myokardu, kardiovaskulární smrtí) a zejména cévní mozkovou příhodou, než černošští pacienti léčení atenololem. Výsledky pozorované u losartanu v porovnání s atenololem ve studii LIFE týkající se kardiovaskulární morbidit/mortality se proto nevztahují na černošské pacienty s hypertenzí a hypertrofií levé komory.

### Studie RENAAL

Studie „Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotenzin II Receptor Antagonist Losartan“ (RENAAL) byla kontrolovanou klinickou studií provedenou v celém světě na 1513 pacientech s diabetem typu 2 s proteinurií, s hypertenzí nebo bez ní. 751 pacientů bylo léčeno losartanem.

Cílem studie bylo prokázat nefroprotektivní účinky draselné soli losartanu přesahující přínosy snížení krevního tlaku.

Pacienti s proteinurií a sérovým kreatininem 1,3 – 3,0 mg/dl byli randomizováni do skupiny léčené losartanem v dávce 50 mg jednou denně, v případě potřeby titrované, k dosažení odpovědi krevního tlaku, nebo do skupiny léčené placebem, na pozadí konvenční antihypertenzní terapie s vyloučením ACE inhibitorů a antagonistů angiotenzinu II.

Zkoušející byli instruováni tak, aby titrovali hodnocenou medikaci na 100 mg denně podle potřeby; 72 % pacientů užívalo dávku 100 mg denně po většinu doby. V obou skupinách byla jako doplňková léčba v závislosti na požadavcích povolena další antihypertenziva (diuretika, blokátory kalciového kanálu, blokátory alfa a beta receptorů a rovněž centrálně působící antihypertenziva). Pacienti byli sledováni po dobu až 4,6 roku (v průměru 3,4 roku).

Primárním kritériem účinnosti použitým ve studii bylo složené kritérium účinnosti skládající se z dvojnásobného zvýšení sérového kreatininu, terminálního selhání ledvin (potřeba dialýzy nebo transplantace) nebo smrti.

Výsledky ukázaly, že léčba losartanem (327 příhod) ve srovnání s placebem (359 příhod) vedla k 16,1% snížení rizika ( $p=0,022$ ) u pacientů, kteří dosáhli primárního složeného hodnoceného parametru. Pokud se týče následujících jednotlivých a kombinovaných složek primárního hodnoceného parametru, výsledky také ukázaly významné snížení rizika ve skupině léčené losartanem: 25,3% snížení rizika dvojnásobného zvýšení sérového kreatininu ( $p=0,006$ ); 28,6% snížení rizika terminálního selhání ledvin ( $p=0,002$ ); 19,9% snížení rizika terminálního selhání ledvin nebo smrti ( $p=0,009$ ); 21,0% snížení rizika zdvojnásobení sérového kreatininu nebo terminálního selhání ledvin ( $p=0,01$ ).

Incidence smrti ze všech příčin se mezi oběma léčenými skupinami statisticky významně nelišila. V této studii byl losartan celkově dobře snášen, jak dokazuje podobná incidence ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků ve srovnání s placebem.

### Studie HEAAL

Studie „Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotenzin II Antagonist Losartan“ (HEAAL) byla kontrolovanou celosvětovou klinickou studií prováděnou u 3834 pacientů ve věku 18 až 98 let se srdečním selháním (NYHA třídy II-IV), kteří nesnášeli léčbu ACE inhibitory. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené losartanem 50 mg jednou denně nebo losartanem 150 mg, a to na pozadí konvenční léčby nezahrnující ACE inhibitory.

Pacienti byli sledováni po více než 4 roky (medián 4,7 roku). Primárním kritériem studie bylo složené kritérium hodnocení zahrnující úmrtí ze všech příčin nebo hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání.

Výsledky ukázaly, že léčba 150 mg losartanu (828 příhod) v porovnání s léčbou 50 mg losartanu (889 příhod) vedla ke snížení rizika o 10,1 % ( $p=0,027$  95% interval spolehlivosti 0,82-0,99) v počtu pacientů, kteří dosáhli primárního složeného kritéria hodnocení. To bylo přisouzeno zejména snížení incidence hospitalizací v důsledku srdečního selhání. Léčba 150 mg losartanu snižovala riziko hospitalizace v důsledku srdečního selhání o 13,5 % v porovnání s 50 mg losartanu ( $p=0,025$  95% interval spolehlivosti 0,76-0,98). Míra úmrtí ze všech příčin se mezi léčenými skupinami významně nelišila. Poškození ledvin, hypotenze a hyperkalemie byli častější ve skupině léčené 150 mg, než ve skupině léčené 50 mg, nicméně tyto nežádoucí příhody nevedly ve skupině léčené 150 mg k významně čtenějšímu přerušení léčby.

### Studie ELITE I a ELITE II

Ve studii ELITE trvající více než 48 týdnů a provedené na 722 pacientech se srdečním selháním (třída NYHA II-IV) nebyl pozorován žádný rozdíl mezi pacienty léčenými losartanem a pacienty léčenými kaptoprilem, pokud jde o primární kritérium účinnosti spočívající v dlouhodobé změně renálních funkcí. Zjištění vyplývající ze studie ELITE, že v porovnání s kaptoprilem losartan snižoval riziko mortality, nebylo následnou studií ELITE II, která je popsána dále, potvrzeno.

Ve studii ELITE II byl losartan v dávce 50 mg jednou denně (zahajovací dávka 12,5 mg, zvýšena na 25 mg, poté na 50 mg jednou denně) porovnáván s kaptoprilem v dávce 50 mg třikrát denně (zahajovací dávka 12,5 mg, zvýšena na 25 mg a poté na 50 mg třikrát denně). Primárním kritériem účinnosti u této prospektivní studie byla mortalita ze všech příčin.

V této studii bylo sledováno 3152 pacientů se srdečním selháním (třída NYHA II-IV) po dobu téměř dvou let (medián: 1,5 roku) s cílem stanovit, zda je losartan lepší než kaptopril při snižování mortality ze všech příčin. Primární kritérium účinnosti nevykázalo ve snižování mortality ze všech příčin žádný statisticky významný rozdíl mezi losartanem a kaptoprilem.

V obou komparátorech kontrolovaných (nikoli placebem kontrolovaných) klinických studiích provedených na pacientech se srdečním selháním byla snášenlivost losartanu lepší než snášenlivost kaptoprilu, měřeno na základě významně nižší míry ukončení léčby kvůli nežádoucím příhodám a významně nižší frekvenci kašle.

U malé podskupiny (22 % všech pacientů se srdečním selháním) užívající betablokátory při zahájení bylo ve studii ELITE II pozorováno zvýšení mortality.

### Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteron systému (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem

ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

#### Pediatrická populace

##### Pediatrická hypertenze

Antihypertenzní účinek losartanu byl stanoven v klinickém hodnocení zahrnujícím 177 hypertenzních pediatrických pacientů ve věku od 6 do 16 let, s tělesnou hmotností > 20 kg a glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti s hmotností > 20 kg až < 50 kg dostávali buď 2,5, 25 nebo 50 mg losartanu denně a pacienti s hmotností > 50 kg dostávali buď 5, 50 nebo 100 mg losartanu denně. Na konci třítydenního období podávání losartanu jednou denně snížilo minimální krevní tlak způsobem závislým na dávce.

Celkově zde byla pozorována odpověď závislá na dávce. Vztah závislosti odpovědi na dávce byl velmi zřetelný ve skupině léčené nízkou dávkou v porovnání se skupinou léčenou střední dávkou (období I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), nicméně byl oslaben při porovnání skupiny léčené střední dávkou se skupinou léčenou vysokou dávkou (období I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Nezdá se, že by nejnižší studované dávky, 2,5 mg a 5 mg, což odpovídá průměrné denní dávce 0,07 mg/kg, poskytovaly konzistentní antihypertenzní účinek.

Tyto výsledky byly potvrzeny během období II studie, kdy pacienti byli po třech týdnech léčby randomizováni do skupin pokračujících v léčbě losartanem nebo placebem. Rozdíl ve zvýšení krevního tlaku v porovnání s placebem byl největší u skupiny léčené střední dávkou (6,70 mm Hg u střední dávky vs. 5,38 mmHg u vysoké dávky). Vzestup minimálního diastolického krevního tlaku byl však v každé skupině u pacientů léčených placebem a u pacientů pokračujících v léčbě losartanem v nejnižší dávce stejný, což znovu naznačuje, že nejnižší dávka v žádné skupině nemá významný antihypertenzní účinek.

Dlouhodobé účinky losartanu na růst, pubertu a celkový vývoj nebyly studovány. Dlouhodobá účinnost antihypertenzní léčby losartanem v dětství na snižování kardiovaskulární morbidity a mortality rovněž nebyla stanovena.

U hypertenzních (N=60) a normotenzních (N=246) dětí s proteinurií byl ve 12týdenní, placebem a aktivním komparátorem (amlodipin) kontrolované studii hodnocen účinek losartanu na proteinurii. Proteinurie byla definována jako poměr protein v moči/kreatinin  $\geq 0,3$ . Hypertenzní pacienti (ve věku 6 až 18 let) byli randomizováni do skupin léčených buď losartanem (n=30) nebo amlodipinem (n=30). Normotenzní pacienti (ve věku 1 až 18 let) byli randomizováni do skupin léčených buď losartanem (n=122) nebo placebem (n=124). Losartan byl podáván v dávkách 0,7 mg/kg až 1,4 mg/kg (do maximální dávky 100 mg za den). Amlodipin byl podáván v dávkách 0,05 mg/kg až 0,2 mg/kg (do maximální dávky 5 mg za den).

Celkově došlo po 12 týdnech léčby u pacientů léčených losartanem ke statisticky významnému snížení výchozích hodnot proteinurie o 36 % v porovnání s 1 % nárůstem u skupiny léčené placebem/amlodipinem ( $p \leq 0,001$ ). Hypertenzní pacienti léčení losartanem vykázali statisticky významné snížení výchozích hodnot proteinurie představující -41,5 % (95% interval spolehlivosti -29,9;-51,1) v porovnání s +2,4 % (95% interval spolehlivosti -22,2;14,1) ve skupině léčené amlodipinem. Pokles jak systolického, tak diastolického krevního tlaku byl vyšší ve skupině léčené losartanem (-5,5/-3,8 mm Hg) v porovnání se skupinou léčenou amlodipinem (-0,1/+0,8 mm Hg). U normotenzních dětí došlo k malému poklesu krevního tlaku ve skupině léčené losartanem (-3,7/-3,4 mm Hg) v porovnání s placebem. Mezi poklesem proteinurie a krevního tlaku nebyla zaznamenána žádná korelace, je však možné, že ve skupině léčené losartanem jde zčásti o důsledek poklesu krevního tlaku.

Dlouhodobé účinky losartanu u dětí s proteinurií byly studovány po dobu 3 let v otevřené rozšířené bezpečnostní fázi stejné studie, do které byli přizváni všichni pacienti absolvující 12-ti týdenní základní studii. Celkem se zúčastnilo otevřené rozšířené fáze 268 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny užívající losartan (N=134) nebo enalapril (N=134) a 109 pacientů bylo  $\geq 3$  roky sledováno (předem specifikovaný koncový bod u  $> 100$  pacientů, kteří dokončili 3 roky sledování v prodlouženém období). Dávkovací rozmezí, podle uvážení lékaře, bylo u losartanu 0,30 až 4,42 mg/kg/den a u enalaprilu 0,02 až 1,13 mg/kg/den. Maximální denní dávka 50 mg pro  $<50$  kg tělesné hmotnosti a 100 mg pro  $>50$  kg nebyla překročena u většiny pacientů během prodloužené fáze studie.

V souhrnu, výsledky bezpečnostního rozšíření ukázaly, že losartan byl dobře tolerován a vedl za 3 roky k trvalému poklesu proteinurie bez znatelné změny v rychlosti glomerulární filtrace (GFR). U normotenzních pacientů (n=205) měl enalapril číselně vyšší efekt v porovnání s losartanem u proteinurie (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) vs. -16,6% (95% CI -34,9; -6,8)) a u GFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) vs. -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U hypertenzních pacientů (n=49) měl losartan číselně vyšší efekt u proteinurie (-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/1,73 m<sup>2</sup>).

Byla provedena otevřená, klinická studie hledající optimální dávku (dose-ranging) s cílem prostudovat bezpečnost a účinnost losartanu u pediatrických pacientů s hypertenzí ve věku 6 měsíců až 6 let. Celkově 101 pacientů bylo randomizováno do jedné ze tří různých skupin užívajících nezastavenou počáteční dávku losartanu: nízká dávka 0,1 mg/kg/den (n=33), střední dávka 0,3 mg/kg/den (n=34) nebo vysoká dávka 0,7 mg/kg/den (n=34). Mezi těmito pacienty bylo identifikováno 27 dětí ve věku 6 až 23 měsíců. Léčba užívaná ve studii byla titrována na vyšší dávku ve 3., 6. a 9. týdnu u pacientů, kteří nedosáhli cílového tlaku krve a kteří ještě neuzívali maximální dávku losartanu (1,4 mg/kg/den, nesmí být překročeno 100 mg/den).

Z 99 pacientů léčených studovanou medikací, 90 pacientů pokračovalo v prodloužení studie s následnými návštěvami každé 3 měsíce. Průměrná délka léčby činila 264 dní.

Celkově, průměrné snížení tlaku krve z výchozí hodnoty bylo podobné ve všech léčených skupinách (změna oproti výchozí hodnotě u systolického krevního tlaku byla ve 3. týdnu -7,3 mmHg, u skupiny užívající nízkou dávku, respektive -7,6 a -6,7 mmHg, u skupiny užívající střední dávku a vysokou dávku, v uvedeném pořadí; snížení z výchozí hodnoty u diastolického tlaku ve 3. týdnu bylo -8,2 mmHg u skupiny užívající nízkou dávku, respektive -5,1 a -6,7 mmHg u skupiny užívající střední dávku a vysokou dávku, v uvedeném pořadí), nicméně nedošlo ke statisticky významné na dávce závislé odpovědi systolického a diastolického tlaku.

Losartan ve vysokých dávkách jako je 1,4 mg/kg, byl obecně u hypertenzních dětí ve věku 6 měsíců až 6 let po 12 týdnech léčby dobře snášen. Celkový bezpečnostní profil byl mezi léčenými skupinami srovnatelný.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání se losartan dobře vstřebává a podstupuje metabolismus prvního průchodu, přičemž se vytváří aktivní metabolit karboxylové kyseliny a další neaktivní metabolity. Systémová biologická dostupnost draselné soli losartanu je asi 33 %. Střední hodnoty maximálních koncentrací losartanu se dosáhne během jedné hodiny a jeho aktivního metabolitu během 3 - 4 hodin.

### Distribuce

Jak losartan, tak jeho aktivní metabolit jsou z  $\geq 99$  % vázány na bílkoviny plasmy, především na albumin. Distribuční objem losartanu je 34 litrů.

### Biotransformace

Asi 14 % intravenózně či perorálně podané dávky losartanu se přeměňuje na aktivní metabolit. Po perorálním a intravenózním podání draselné soli losartanu značeného <sup>14</sup>C je plasmatická radioaktivita v krevním oběhu přisuzována především losartanu a jeho aktivnímu metabolitu. Asi u 1 % sledovaných jedinců byla zjištěna minimální přeměna losartanu na aktivní metabolit.

Kromě aktivního metabolitu se tvoří neaktivní metabolity.

#### Eliminace

Plasmatická clearance losartanu je asi 600 ml/min a jeho aktivního metabolitu 50 ml/min. Renální clearance losartanu je asi 74 ml/min a jeho aktivního metabolitu 26 ml/min. Při perorálním podávání losartanu se přibližně 4 % dávky vyloučí v nezměněné podobě močí a asi 6 % dávky se vyloučí močí v podobě aktivního metabolitu. Farmakokinetika losartanu a jeho aktivního metabolitu je v rozmezí dávek až do 200 mg draselné soli losartanu, podané perorálně, lineární.

Po perorálním podání klesá plasmatická koncentrace losartanu a jeho aktivního metabolitu polyexponenciálně s konečným poločasem asi 2 hodiny (losartan), respektive 6 - 9 hodin (aktivní metabolit). Při podávání dávky 100 mg 1x denně se losartan ani jeho aktivní metabolit významně nehromadí v plazmě.

K eliminaci draselné soli losartanu a jeho metabolitů přispívá jak vylučování do žluči, tak vylučování močí. Po perorální dávce draselné soli losartanu značené <sup>14</sup>C člověku se přibližně 35 % radioaktivity zachytí v moči a 58 % ve stolici. Po intravenózním podání draselné soli losartanu značené <sup>14</sup>C se přibližně 43 % radioaktivity zachytí v moči a 50 % ve stolici.

#### Individuální rozdíly u pacientů

U starších hypertenzních pacientů nejsou plasmatické koncentrace losartanu a jeho aktivního metabolitu zásadně odlišné od plasmatických koncentrací losartanu a jeho metabolitů pozorovaných u mladých hypertenzních pacientů.

U žen hypertoniček byly plasmatické hladiny losartanu až dvakrát vyšší než u mužů hypertenzních, zatímco plasmatické hladiny aktivního metabolitu se mezi ženami a muži nelišily.

U pacientů s mírnou až středně těžkou alkoholickou jaterní cirhózou byly plasmatické hladiny losartanu a jeho aktivního metabolitu po perorálním podání 5krát, respektive 1,7krát vyšší, než u mladých mužských dobrovolníků (viz body 4.2 a 4.4).

Plasmatické koncentrace losartanu nejsou u pacientů s clearancí kreatininu nad 10 ml/minutu změněny. Plocha pod křivkou plasmatických koncentrací (AUC) losartanu je u dialyzovaných pacientů 2krát větší než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Plasmatické koncentrace aktivního metabolitu nejsou u pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů na hemodialýze změněny.

Ani losartan, ani aktivní metabolit nelze hemodialýzou odstranit.

#### Farmakokinetika u pediatrických pacientů

Farmakokinetika losartanu byla studována na 50 hypertenzních pediatrických pacientech starších než 1 měsíc a mladších než 16 let po perorálním podávání přibližně 0,54 až 0,77 mg/kg losartanu (průměrná hodnota dávek) jednou denně.

Výsledky ukázaly, že aktivní metabolit se z losartanu vytváří u všech věkových skupin. Výsledky ukázaly zhruba podobné farmakokinetické parametry losartanu po perorálním podání u dětí do 1 roku věku a batolat, předškolních dětí, dětí školního věku a dospívajících. Farmakokinetické parametry metabolitu se mezi věkovými skupinami lišily větší měrou. Při porovnávání předškolních dětí s dospívajícími byly tyto rozdíly statisticky významné. Expozice u kojenců/batolat byla srovnatelně vysoká.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neodhalují žádná specifická rizika pro lidi na základě konvenčních studií obecné farmakologie, genotoxicity a kancerogenního potenciálu. Ve studiích toxicity při opakovaných dávkách navodilo podávání losartanu snížení počtu parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), vzestup močovinového dusíku v séru a příležitostná zvýšení sérového kreatininu, snížení hmotnosti srdce (bez histologického korelátu) a gastrointestinální změny (slizniční léze, vředy, eroze, hemoragie). Stejně jako jiné látky, které přímo ovlivňují renin-angiotenzinový systém, bylo u losartanu ukázáno, že indukuje nepříznivé účinky na pozdní vývoj plodu, což vede ke smrti plodu a malformacím.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### 12, 5 mg potahované tablety

##### Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza  
magnesium-stearát  
povidon K 25  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

##### Potah tablety:

monohydrát laktosy  
hypromelosa  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 4000  
indigokarmín (E 132)  
50 mg a 100 mg potahované tablety

##### Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza  
magnesium-stearát  
povidon K 25  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

##### Potah tablety:

monohydrát laktosy  
hypromelosa  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 4000

### 6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3. Doba použitelnosti

4 roky

*50 mg a 100 mg potahované tablety:*



Doba použitelnosti po prvním otevření:

*Lahvička z HDPE: 6 měsíců*

Podmínky uchovávání po prvním otevření lahvičky:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

#### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

*12,5 mg potahované tablety*

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

*50 mg/100 mg potahované tablety*

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření lahvičky viz bod 6.3.

#### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

*12,5 mg :*

Potahované tablety jsou baleny v PVC/PVdC/Al blistrech vložených do papírové krabičky.

*50 mg/100 mg :*

Potahované tablety jsou baleny v PVC/PVdC/Al blistrech nebo v HDPE lahvičce se šroubovacím uzávěrem z PP vložených do papírové krabičky.

Velikost balení:

*12,5 mg*

Blistry:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 potahovaných tablet

Blistry s jednotlivými dávkami: 10x5, 14x4 potahovaných tablet

*50 mg/100 mg*

Blistry:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 potahovaných tablet

Blistry s jednotlivými dávkami: 10x5, 14x4 potahovaných tablet

Lahvičky: 250 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. Držitel rozhodnutí o registraci**

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

### **8. Registrační číslo(a)**

Sangona 12,5 mg: 58/480/08-C

Sangona 50 mg: 58/482/08-C

Sangona 100 mg: 58/484/08-C

## **9. Datum první registrace/prodloužení registrace**

Datum první registrace: 20. 8. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 4. 2016

## **10. Datum revize textu**

7. 2. 2019