Sp. zn. sukls17926/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lorista 12,5 mg potahované tablety
Lorista 25 mg potahované tablety
Lorista 50 mg potahované tablety
Lorista 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje losartanum kalicum 12,5 mg, 25 mg, 50 mg nebo 100 mg, což odpovídá 11,4 mg, 22,9 mg, 45,8 mg a 91,5 mg losartanu (podle uvedeného pořadí).

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy
Lorista 12,5 mg: 13,7 mg v 1 tabletě
Lorista 25 mg: 27,3 mg v 1 tabletě
Lorista 50 mg: 54,7 mg v 1 tabletě
Lorista 100 mg: 109,3 mg v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Lorista 12,5 mg: oválná, vypouklá, žlutá potahovaná tableta.
Lorista 25 mg: oválná, vypouklá, žlutá potahovaná tableta, na jedné straně s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.
Lorista 50 mg: kulatá, vypouklá, bílá potahovaná tableta, s půlicí rýhou na jedné straně se zkosenými hranami. Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.
Lorista 100 mg: oválná, vypouklá, bílá potahovaná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba esenciální hypertenze u dospělých a dětí a dospívajících ve věku 6-18 let.
- Léčba renálního onemocnění dospělých pacientů s hypertenzí a diabetem mellitem typu 2 s proteinurií ≥ 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 angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) není považována za vhodnou v důsledku inkompatibility, zvláště kašle, nebo kontraindikací. Pacienti se srdečním selháním, kteří byli stabilizováni pomocí ACE inhibitoru, nesmějí být na losartan převáděni. Pacienti musí mít ejekční frakci levé komory ≤ 40 % a musí být klinicky stabilizováni a na zavedeném léčebném režimu 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
U většiny pacientů je obvyklá zahajovací a udržovací dávka 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 jednou denně (ráno).

Losartan lze podávat s jinými antihypertenzivy, zvláště s diuretiky (např. hydrochlorothiazidem) (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 s proteinurií ≥ 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 betablokátory a centrálně působícími látkami) (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)., stejně jako s insulinem a jinými obvykle používanými hypoglykemiky (např. sulfonylmočovinami, 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 titrovat 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 populace

Použití u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu:
U pacientů s deplecí intravaskulárního objemu (např. u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik) je nutno zvážit zahajovací dávku 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 je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater losartan kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

6 měsíců až méně než 6 let
Bezpečnost a účinnost u dětí ve věku 6 měsíců až méně než 6 let nebyla stanovena. Údaje dostupné v současné době jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, nicméně žádná doporučení týkající se dávkování nemohou být učiněna.

Od 6 let do 18 let
U pacientů, kteří jsou schopni polykat tablety a jejichž hmotnost je větší než 20 kg a menší 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 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

Tablety s losartanem je nutno polknout a zapít sklenicí vody.
Tablety s losartanem lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 4.4 a v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce jater.
- Souběžné užívání přípravku Lorista s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 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 intenzivní diuretické léčby, omezení příjmu solí v potravě, průjmu nebo zvracení. Tyto stavy je nutno upravit 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). Plazmatické koncentrace draslíku stejně jako hodnoty clearance kreatininu tedy musí být bedlivě sledovány, zejména je nutno pečlivě sledovat pacienty se srdečním selháním a clearance kreatininu mezi 30 až 50 ml/min.
Souběžné podávání kalium šetřících diuretik, suplementace draslíku, podávání náhražek solí obsahujících draslík nebo jiných léků, které mohou zvyšovat hladinu draslíku v séru (např. přípravky obsahující trimethoprim) s losartanem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater
Na základě farmakokinetických údajů, které prokazují významně zvýšené plazmatické 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-angiotensinového systému byly hlášeny změny renálních funkcí, včetně selhání ledvin (zejména u pacientů, u kterých je funkce ledvin závislá na systému renin-angiotensin-aldosteron, jako jsou pacienti s těžkou srdeční nedostatečností nebo se stávající dysfunkcí ledvin). Stejně jako u jiných léků, které ovlivňují systém renin-angiotensin-aldosteron, bylo rovněž u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou této arterie vedoucí k jediné ledvině hlášeno zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu; tyto změny renálních funkcí mohou být při vysazení léčby reverzibilní. Losartan musí být u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie vedoucí k jediné ledvině používán opatrně.

Použití u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin
Losartan se nedoporučuje u dětí s glomerulární filtrací < 30 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 souběžné podávání losartanu a ACE inhibitorů zhoršuje renální funkce. Souběžné používání se tedy nedoporučuje (viz bod 4.5).

Transplantace ledvin
U pacientů s nedávnou transplantací ledvin nejsou žádné zkušenosti.

Primární hyperaldosteronismus
Pacienti s primárním aldosteronismem nebudou obecně na antihypertenziva působící prostřednictvím inhibice renin-angiotensinového systému reagovat. Používání tablet 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 renin-angiotensinový systém – 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 dostačující terapeutické zkušenosti.
Losartan tudíž musí být u těchto skupin pacientů používán opatrně. Kombinace losartanu s betablokátorem se musí používat opatrně (viz bod 5.1).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie
Stejně jako je tomu u jiných vazodilatátorů, je zvláštní opatrnosti třeba u pacientů stižených stenózou aorty nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Pomocné látky
Přípravek Lorista obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí

galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Těhotenství
Léčba losartanem nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě losartanem považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba losartanem musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Další upozornění a opatření
Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, jsou losartan a další antagonisté angiotensinu při snižování krevního tlaku zjevně méně účinné u černošských pacientů než u pacientů jiného původu, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci stavů s nízkým reninem u černošské hypertenzní populace.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)
Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin 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 angiotensin 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 angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva mohou hypotenzní účinky losartanu zesílit. Souběžné podání jiných látek navozujících hypotenzi jako nežádoucí účinek (jako jsou tricyklická antidepresiva, antipsychotika, baklofen a amifostin) může riziko hypotenze zvýšit.

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

Jako je tomu u jiných léčiv, která blokují angiotensin II nebo jeho účinky, souběžné používání jiných léčiv, která zadržují draslík (např. kalium šetřící diuretika: amilorid, triamteren, spironolakton) nebo která mohou zvýšit hladiny draslíku (např. heparin, přípravky obsahující trimethoprim), suplementace draslíku nebo podávání substitutů solí obsahujících draslík může vést ke zvýšení sérových hladin draslíku. Komedikace se nedoporučuje.

Při souběžném 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 angiotensinu II. Souběžné podávání lithia a losartanu je nutno provádět opatrně. Pokud se prokáže, že je tato kombinace nezbytně nutná, doporučuje se během souběžného podávání těchto léčiv monitorování hladin lithia v séru.

Pokud se antagonisté angiotensinu II podávají souběžně s nesteroidními antirevmatiky (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách a neselektivními nesteroidními antirevmatiky), může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Souběžné používání antagonistů angiotensinu 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-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin 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).

Grapefruitová šťáva obsahuje složky, které inhibují enzymy CYP450 a mohou snížit koncentraci aktivního metabolitu losartanu, což může snížit terapeutický účinek. Během užívání tablet losartanu je třeba se vyhnout konzumaci grapefruitové šťávy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání losartanu během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání losartanu v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. O inhibitorech angiotensinu II (AIIRA) nejsou dostupné kontrolované epidemiologické studie sledující riziko pro těhotenství, předpokládáme u nich podobné riziko jako u ACE inhibitorů. Pokud není další léčba AIIRA pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání losartanu a v případě potřeby jej nahradit jinou léčbou.

Jsou-li AIIRA podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3).
Pokud došlo k expozici inhibitorům angiotensinu II po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky.

Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory angiotensinu II, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz bod 4.3 a 4.4).

Kojení
Podávání losartanu se během kojení nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

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 hodnoceních u > 7 700 dospělých pacientů s chronickým srdečním selháním (viz studie ELITE I, ELITE II a studie HEAAL, bod 5.1)
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u > 1 500 pacientů s diabetem typu 2 ve věku 31 let a starších s proteinurií (viz studie RENAAL, bod 5.1)

V těchto klinických studiích byla nejčastějším nežádoucím účinkem závrať.

Velmi časté (≥ 1/10)
Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Velmi vzácné (< 1/10 000)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1. Frekvence nežádoucích účinků identifikovaných v placebem kontrolovaných klinických studiích a ze zkušeností po uvedení na trh

Nežádoucí účinek	**Frekvence nežádoucích účinků podle indikace**				**Další**
	Hypertenze	**Hypertenzní pacienti s hypertrofií levé komory**	**Chronické srdeční selhání**	**Hypertenze a diabetes typu 2 s renální chorobou**	**Zkušenosti po uvedení na trh**
Poruchy krve a lymfatického systému					
anémie			časté		není známo
trombocytopenie					není známo
Poruchy imunitního systému					
hypersenzitivita, anafylaktické reakce, angioedém* a vaskulitida**					vzácné
Psychiatrické poruchy					
deprese					není známo
Poruchy nervového systému					
závrať	časté	časté	časté	časté	
ospalost	méně časté				
bolest hlavy	méně časté		méně časté		
poruchy spánku	méně časté				
parestezie			vzácné		
migréna					není známo
poruchy chuti					není známo
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo	časté	časté			
tinitus					není známo
Srdeční poruchy					
palpitace	méně časté				
angina pectoris	méně časté				
synkopa			vzácné		

fibrilace síní			vzácné		
cerebrovaskulární příhoda			vzácné		
Cévní poruchy					
(ortostatická) hypotenze (včetně na dávce závislých ortostatických účinků)‖	méně časté		časté	časté	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					
dyspnoe			méně časté		
kašel			méně časté		není známo
Gastrointestinální poruchy					
bolesti břicha	méně časté				
zácpa	méně časté				
průjem			méně časté		není známo
nauzea			méně časté		
zvracení			méně časté		
Poruchy jater a žlučových cest					
pankreatitida					není známo
hepatitida					vzácné
abnormality jaterních funkcí					není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně					
kopřivka			méně časté		není známo
svědění			méně časté		není známo
vyrážka	méně časté		méně časté		není známo
fotosenzitivita					není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					
myalgie					není známo
artralgie					není známo
rhabdomyolýza					není známo
Poruchy ledvin a močových cest					
porucha funkce ledvin			časté		
selhání ledvin			časté		
Poruchy reprodukčního systému a prsu					
erektilní dysfunkce/impotence					není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					
slabost	méně časté	časté	méně časté	časté	
únava	méně časté	časté	méně časté	časté	
edém	méně časté				
malátnost					není známo
Vyšetření					
hyperkalemie	časté		méně časté†	časté‡	
zvýšení alaninaminotransferázy (ALT)§	vzácné				
zvýšení sérových hladin močoviny, kreatininu a draslíku			časté		
hyponatremie					není známo
hypoglykemie				časté	

*Včetně otoku laryngu a 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.
**Včetně Henoch-Schönleinovy purpury.
‖Zvláště u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, např. u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik.
†Časté u pacientů, kteří užívali 150 mg losartanu místo 50 mg losartanu
‡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.
§Obvykle po vysazení léčby vymizí.

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

Poruchy ledvin a močových cest:
V důsledku inhibice systému renin-angiotensin-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 u pediatrických pacientů se jeví podobný profilu u dospělých pacientů.
Údaje získané na pediatrické populaci 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: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy intoxikace

Ohledně předávkování u člověka jsou k dispozici omezené údaje. Nejpravděpodobnějším projevem předávkování by byla 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 léčivého přípravku a povaze a závažnosti symptomů. Především je nutno se zaměřit na stabilizaci kardiovaskulárního 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 upravit.
Ani losartan, ani jeho aktivní metabolit nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotensinu II, samotní; ATC kód: C09CA01

Losartan je syntetickým perorálním antagonistou receptoru angiotensinu-II (typ AT1). Angiotensin II, což je účinný vasokonstriktor, je primárním aktivním hormonem renin-angiotensinového systému a důležitou determinantou patofyziologie hypertenze. Angiotensin II se váže na receptor AT1, který se nachází v mnohých tkáních (např. hladké svalovině cév, nadledvinkách, ledvinách a v srdci) a který vykazuje několik důležitých biologických funkcí, včetně vasokonstrikce a uvolnění aldosteronu. Angiotensin II rovněž stimuluje proliferaci buněk hladké svaloviny.

Losartan selektivně blokuje receptor AT1. *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktivní karboxylový metabolit E-3174 blokují všechny fyziologicky relevantní účinky angiotensinu 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 (kininása 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 angiotensinem II ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (plasma renin activity – PRA). Zvýšení PRA vede ke zvýšení angiotensinu II v plazmě. Navzdory těmto zvýšením jsou antihypertenzní aktivita a pokles plazmatických koncentrací aldosteronu zachovány, což ukazuje na účinnou blokádu receptoru angiotensinu II. Po vysazení losartanu poklesly hladiny PRA a angiotensinu II během tří dnů na výchozí hodnoty.

Jak losartan, tak jeho hlavní aktivní metabolit mají mnohem vyšší afinitu k receptoru AT1 než k receptoru AT2. Aktivní metabolit je v hmotnostním vyjádření 10 až 40krát účinnější než losartan.

Hypertenzní studie

V kontrolovaných klinických studiích navodilo podávání losartanu jednou denně pacientům s lehkou 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 tep.

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 u 9 193 hypertenzních pacientů 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 angiotensinu II nebo betablokátorů.

Průměrná 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 úrovně. U pacientů, kteří dosáhli primárního složeného kritéria účinnosti, vedla v porovnání s atenololem léčba losartanem k 13 % 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 stiženi 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 morbidity/mortality se proto nevztahují na černošské pacienty s hypertenzí a hypertrofií levé komory.

Studie RENAAL
Studie „Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan“ (RENAAL) byla kontrolovanou klinickou studií provedenou v celém světě na 1 513 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 angiotensinu 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, antagonisté vápníku, 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 Angiotensin 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. Porucha funkce 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 četnějšímu 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 I, 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 3 152 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 komparátorem 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 účinkům 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 systému renin-angiotensin-aldosteron (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 angiotensin II.
Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 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 angiotensin II.
Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.
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 angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, 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^2. 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 třítýdenního 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 mmHg 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 účinek losartanu na proteinurii hodnocen ve 12týdenní kontrolované klinické studii s placebem a léčivou látkou (amlodipin). Proteinurie byla definována jako poměr bílkovin v moči/kreatinin ≥ 0,3. Pacienti s hypertenzí (ve věku 6-18 let) byli randomizováni a dostávali buď losartan (n=30), nebo amlodipin (n=30). Normotenzní pacienti (ve věku 1 až 18 let) byli randomizováni a dostávali buď losartan (n=122), nebo placebo (n=124). Losartan byl podáván v dávkách 0,7 mg/kg až 1,4 mg/kg (až do maximální denní dávky 100 mg). Amlodipin byl podáván v dávkách 0,05 mg/kg až 0,2 mg/kg (až do maximální denní dávky 5 mg).

Na konci studie po 12 týdnech léčby vykazovali pacienti, kteří dostávali losartan statisticky významné snížení proteinurie o 36 % ve srovnání s počátečním vyšetřením oproti 1 % zvýšení u skupiny placebo/amlodipin ($p \leq 0,001$). Pacienti s hypertenzí, kteří dostávali losartan vykazovali snížení proteinurie o -41,5 % (95% CI -29,9; -51,1) ve srovnání s počáteční hodnotou oproti +2,4 % (95% CI -22,2; 14,1) ve skupině s amlodipinem. Pokles jak systolického, tak diastolického krevního tlaku byl větší ve skupině s losartanem (-5,5/-3,8 mmHg) ve srovnání se skupinou s amlodipinem (-0,1/+0,8 mmHg). U normotenzních dětí byl pozorován malý pokles krevního tlaku ve skupině s losartanem (-3,7/-3,4 mmHg) ve srovnání s placebem. Nebyla zaznamenána signifikantní korelace mezi poklesem proteinurie a krevního tlaku, i když je možné, že pokles krevního tlaku byl částečně zodpovědný za pokles proteinurie ve skupině léčené losartanem.

Dlouhodobé účinky losartanu u dětí s proteinurií byly hodnoceny po dobu až 3 let v otevřené, prodloužené fázi téže studie hodnotící bezpečnost, kdy k účasti byli vyzváni všichni pacienti, kteří dokončili základní 12týdenní studii. Celkem bylo do otevřené, prodloužené fáze zařazeno 268 pacientů,

kteří byli randomizováni do skupiny léčené losartanem (n = 134) nebo enalaprilem (n = 134), přičemž 109 pacientů bylo sledováno po dobu delší než 3 roky (předem specifikovanou dobou ukončení byl okamžik, kdy v prodloužené fázi ≥ 100 pacientů dokončí dobu sledování 3 roky). Dávkovací rozmezí losartanu a enalaprilu, které se podávaly podle rozhodnutí zkoušejícího, bylo 0,30 až 4,42 mg/kg/den, respektive 0,02 až 1,13 mg/kg/den. U většiny pacientů nebyly v prodloužené části studie překročeny maximální denní dávky 50 mg při tělesné hmotnosti < 50 kg a 100 mg při tělesné hmotnosti > 50 kg.

Souhrnně lze říci, že výsledky prodloužené fáze hodnotící bezpečnost prokázaly, že losartan byl po dobu 3 let dobře snášen a vedl k setrvalému poklesu proteinurie bez zjistitelných změn rychlosti glomerulární filtrace (GFR). U normotenzních pacientů (n = 205) měl enalapril v porovnání s losartanem numericky větší účinek na proteinurii (-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/1,73m^2)). U hypertenzních pacientů (n = 49) měl na proteinurii (-44,5 % (95% CI -64,8; -12,4) vs. -39,5 % (95% CI -62,5; -2,2)) a na GFR (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) vs. -13,4 (95% CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m^2 numericky větší účinek losartan.

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 nezaslepenou 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 neužívali maximální dávku losartanu (1,4 mg/kg/den, nesmí být překročeno 100 mg/den).

Z 99 pacientů léčených studovanou medikací, 90 (90,9 %) 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 játry, přičemž se vytváří aktivní karboxylový metabolit a další neaktivní metabolity. Systémová biologická dostupnost losartanu v tabletách je asi 33 %. Průměrné 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 ≥ 99 % vázány na bílkoviny plazmy, 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 ^{14}C je oběh radioaktivity v plazmě přisuzován především losartanu a jeho aktivnímu metabolitu. Asi u 1 % sledovaných jedinců

byla zjištěna minimální přeměna losartanu na aktivní metabolit.

Kromě aktivního metabolitu se tvoří inaktivní metabolity.

Eliminace
Plazmatická 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 plazmatická 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.

Losartan a jeho metabolity jsou vylučovány, jak močí, tak žlučí. Po perorální dávce/intravenózním podání losartanu značeného ^{14}C člověku se okolo 35 %/43 % radioaktivity objeví v moči a 58 %/50 % ve stolici.

Individuální rozdíly u pacientů

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

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

U pacientů s lehkou až středně těžkou alkoholovou jaterní cirhózou byly plazmatické 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).

Plazmatické koncentrace losartanu nejsou u pacientů s clearance kreatininu nad 10 ml/min změněny. V porovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi je u pacientů na hemodialýze AUC losartanu asi 2krát větší.

Plazmatické 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 kojenců 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 získané na základě konvenčních studií obecné farmakologie, genotoxicity a

kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích toxicity po opakovaném podání 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-angiotensinový 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

Lorista 12,5 mg/25 mg/50 mg/100 mg
Jádro tablety:
Cellaktosa (směs monohydrátu laktosy s práškovanou/mikrokrystalickou celulosou)
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Lorista 12,5 mg/25 mg
Obal tablety:
Hypromelosa
Mastek
Propylenglykol
Oxid titaničitý (E 171)
Chinolinová žluť (E 104)

Lorista 50 mg/100 mg
Obal tablety:
Hypromelosa
Mastek
Propylenglykol
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Polyethylenová (HDPE) lahvička se šroubovacím uzávěrem z polypropylenu (PP) garantujícím neporušenost obalu:
Lorista 12,5 mg: Po prvním otevření spotřebujte přípravek do 250 dnů.
Lorista 100 mg: Po prvním otevření spotřebujte přípravek do 100 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/PVDC blistr z průhledné fólie krytý hliníkovou fólií; krabička)
Lorista 12,5 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 potahovaných tablet, v krabičce.
Lorista 25 mg: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 potahovaných tablet, v krabičce.
Lorista 50 mg: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 potahovaných tablet, v krabičce.
Lorista 100 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 potahovaných tablet, v krabičce.

Polyethylenová (HDPE, bílá) lahvička s uzávěrem z polypropylenu. Polyethylenové vysoušedlo naplněné silikagelem.
Lorista 50 mg: 250 potahovaných tablet, v krabičce.

Polyethylenová (HDPE, bílá) lahvička se šroubovacím uzávěrem z polypropylenu (PP) garantujícím neporušenost obalu.
Lorista 12,5 mg: 250 potahovaných tablet, v krabičce.
Lorista 100 mg: 100 potahovaných tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Lorista 12,5 mg: 58/393/06-C
Lorista 25 mg: 58/394/06-C
Lorista 50 mg: 58/116/02-C
Lorista 100 mg: 58/395/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Lorista 12,5 mg/25 mg/100 mg: 27. 9. 2006/8. 5. 2011
Lorista 50 mg: 30. 4. 2002/8. 5. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).