

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lozap 12,5 Zentiva, potahované tablety
Lozap 50 Zentiva, potahované tablety
Lozap 100 Zentiva, potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lozap 12,5 Zentiva, potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje losartanum kalicum 12,5 mg.

Lozap 50 Zentiva, potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje losartanum kalicum 50 mg.

Lozap 100 Zentiva, potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje losartanum kalicum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Lozap 12,5 Zentiva: bílé nebo téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety.

Lozap 50 Zentiva: bílé nebo téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách velikosti 11,0 x 5,5 mm; Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

Lozap 100 Zentiva: bílé nebo téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách velikosti 14,0 x 7,0 mm. Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba esenciální hypertenze.
- Léčba renálního onemocnění pacientů s hypertenzí a diabetem mellitus typu 2 s proteinurií $\geq 0,5$ g/den jako součást antihypertenzní léčby.
- Léčba chronického srdečního selhání (u pacientů ve věku ≥ 60 let), pokud léčba 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 losartan převáděni. Pacienti musí mít ejekční frakci levé komory ≤ 40 % a musí být stabilizováni léčbou chronického srdečního selhání.
- Snížení rizika cévní mozkové příhody hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory doloženou EKG (viz bod 5.1 studie LIFE, Rasa).

4.2 Dávkování a způsob podání

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).

Pediatrická hypertenze

O účinnosti a bezpečnosti losartanu u dětí a dospívajících ve věku 6 až 16 let při léčbě hypertenze jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.1: Farmakodynamické vlastnosti). Omezené farmakokinetické údaje jsou k dispozici u dětí s hypertenzí starších než 1 měsíc (viz bod 5.2: Farmakokinetické vlastnosti).

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 $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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).

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

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), stejně jako s inzulinem a jinými obvykle používanými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, glitazony a inhibitory glukosidázy).

Srdeční selhání

Obvyklá zahajovací dávka 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) na obvyklou udržovací dávku 50 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.

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).

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 zapíjet sklenicí vody.

Přípravek Lozap Zentiva lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz body 4.4 a 6.1).

Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

Těžká porucha funkce jater.

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 hyperkalémie 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.

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

Porucha 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 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 léčivých přípravků, které ovlivňují systém renin-angiotensin-aldosteron, bylo rovněž u pacientů s bilaterální stenózou renální artérie nebo se stenózou této artérie 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 artérie nebo se stenózou artérie vedoucí k jediné ledvině 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 aldosteronismem nebudou obecně na antihypertenziva působící prostřednictvím inhibice renin-angiotensinového systému reagovat. Používání losartanu se tedy nedoporučuje.

Koronární srdeční choroba 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 léčivých přípravků 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 beta-blokátorem se musí používat opatrně (viz bod 5.1).

Stenóza aorty a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

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

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 afroamerické populace pacientů než u pacientů jiného původu, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci stavů s nízkým reninem u afroamerické hypertenzní populace.

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 (tricyklická antidepresiva, antipsychotika, baklofen, amifostin) mohou riziko

hypotenze zvýšit.

Losartan je metabolizován převážně cytochromem P450 (CYP) 2C9 na aktivní metabolit kyseliny karboxylové. V klinickém hodnocení bylo zjištěno, že flukonazol (inhibitor CYP2C9) snižuje expozici aktivnímu metabolitu přibližně o 50 %. Bylo zjištěno, že současná léčba losartanem s rifampicinem (což je induktor metabolických enzymů) vedla ke 40% snížení plazmatických 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 léčivých přípravků, které blokují angiotensin II nebo jeho účinky, současné používání jiných léčivých přípravků, které zadržují draslík (např. kalium-šetřící diuretika: amilorid, triamteren, spironolakton) nebo které mohou zvýšit hladiny draslíku (např. heparin), suplementace draslíku nebo podávání substitutů solí obsahujících draslík, může vést ke zvýšení sérových hladin draslíku. Souběžné použití 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 angiotensinu 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 angiotensinu 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 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.

Duální blokáda (např. přidáním ACE inhibitoru k antagonistovi receptoru angiotensinu II) musí být omezena na individuálně stanovené případy s pečlivým monitorováním renálních funkcí. Určité studie prokázaly, že u některých pacientů se zjištěným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo diabetem s orgánovým poškozením je duální blokáda renin-angiotensin-aldosteronového systému spojena s vyšší frekvencí výskytu hypotenze, synkopy, hyperkalemie a změn renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání) v porovnání s užíváním jen jedné látky působící na renin-angiotensin-aldosteronový systém.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotensinu II (AIIRA), pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRA není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, 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.

Je známo, že expozice léčbě AIIRA během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici losartanem od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly losartan, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o 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 během 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 kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 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 více než 9 000 hypertenzních pacientů ve věku 55 až 80 let s hypertrofií levé komory,
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u více než 7 700 dospělých pacientů s chronickým srdečním selháním,
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u více než 1 500 diabetiků s diabetem typu 2 ve věku 31 let a starších s proteinurií.

V těchto klinických studiích byla nejčastějším nežádoucím účinkem závrať.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována za použití následující konvence: 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).

Hypertenze

V kontrolovaných klinických hodnoceních u 3 300 dospělých pacientů ve věku 18 let a starších s esenciální hypertenzí byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy nervového systému	závrať, vertigo	časté
	somnolence, bolest hlavy, poruchy spánku	méně časté
Srdeční poruchy	palpitace, angina pectoris	méně časté
Cévní poruchy	symptomatická hypotenze (zvláště u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, např. u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik), na dávce závislé ortostatické účinky, vyrážka	méně časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, zácpa	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	slabost, únava, edém	méně časté

Vyšetření	hyperkalémie	časté
	zvýšení ALT (alaninaminotransferázy)*	vzácné

* obvykle po vysazení léčby vymizí

Hypertenzní pacienti s hypertrofií levé komory

V kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u 9 193 hypertenzních pacientů ve věku 55 až 80 let s hypertrofií levé komory byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy nervového systému	závrať	časté
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	slabost, únava	časté

Chronické srdeční selhání

V kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u pacientů s chronickým srdečním selháním (viz studie ELITE I, ELITE II a HEAAL, bod 5.1) byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy nervového systému	závrať	časté
	bolest hlavy	méně časté
	parestézie	vzácné
Srdeční poruchy	synkopa, fibrilace síní, cerebrovaskulární příhoda	vzácné
Cévní poruchy	hypotenze včetně ortostatické hypotenze	časté
Poruchy krve a lymfatického systému	anémie	časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dušnost, kašel	méně časté
Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, zvracení	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	kopřivka, svědění, vyrážka	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	slabost, únava	méně časté
Vyšetření	zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu a draslíku v séru	časté
Poruchy metabolismu a výživy	hyperkalémie	méně časté*
Poruchy ledvin a močových cest	zhoršení funkce ledvin, selhání ledvin	časté

* časté u pacientů, kteří užívali 150 mg losartanu místo 50 mg losartanu

Hypertenze a diabetes typu 2 s renální chorobou

V kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u 1 513 pacientů s diabetem typu 2 ve věku 31 let a starších s proteinurií (studie RENAAL, viz bod 5.1) byly u losartanu nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s léčbou následující:

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy nervového systému	závrať	časté
Srdeční poruchy	hypotenze	časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	slabost, únava	časté
Vyšetření	hypoglykémie, hyperkalémie *	časté

* V klinické studii provedené u pacientů s diabetem typu 2 s nefropatií se u 9,9 % pacientů léčených

losartanem v tabletách a u 3,4 % pacientů léčených placebem vyvinula hyperkalémie > 5,5 mmol/l.

Následující nežádoucí účinky se vyskytly častěji u pacientů léčených losartanem než u pacientů léčených placebem:

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	anémie	není známo
Srdeční poruchy	synkopa, palpitace	není známo
Cévní poruchy	ortostatická hypotenze	není známo
Gastrointestinální poruchy	průjem	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest v zádech	není známo
Poruchy ledvin a močových cest	infekce močových cest	není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	příznaky podobné chřipce	není známo

Zkušenosti po uvedení na trh

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení na trh:

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	anémie, trombocytopenie	není známo
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	není známo
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita: anafylaktické reakce, angioedém včetně otoku laryngu a glotis způsobujících obstrukci dýchacích cest a/nebo otok tváře, rtů, faryngu a/nebo jazyka, u některých z těchto pacientů byl angioedém hlášen v minulosti v souvislosti s podáváním jiných léčiv, včetně ACE inhibitorů; vaskulitida, včetně Henoch-Schönleinovy purpury	vzácné
Poruchy nervového systému	migréna	není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	není známo
Gastrointestinální poruchy	průjem, pankreatitida	není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	malátnost	není známo
Poruchy jater a žlučových cest	hepatitida	vzácné
	abnormality jaterních funkcí	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	kopřivka, svědění, vyrážka, fotosenzitivita	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie, arthralgie, rhabdomyolýza	není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	erektilní dysfunkce/impotence	není známo
Psychiatrické poruchy	deprese	není známo
Vyšetření	hyponatrémie	není známo

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

4.9 Předávkování

K dispozici jsou omezené údaje týkající se předávkování u člověka. Nejpravděpodobnějšími projevy předávkování může být hypotenze a tachykardie. Po parasympatické (vagové) stimulaci může nastat bradykardie.

Léčba intoxikace

Jestliže nastane symptomatická hypotenze, měla by být zavedena podpůrná léčba. 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: antihypertenzivum, antagonisté receptoru angiotensinu II, ATC kód: C09CA01

Mechanismus účinku:

Losartan je syntetickým perorálním antagonistou receptoru angiotensinu-II (typy 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 svaloviny 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 (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 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 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 tep.

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

Studie LIFE

Studie „The 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 beta-blokátorů.

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

Studie RENAAL

Studie „The 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 byly 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 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 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 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 účinkům a významně nižší frekvenci kašle.

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

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 m². 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se losartan dobře vstřebává a podstupuje metabolismus prvního průchodu játry, přičemž se vytváří aktivní metabolit kyseliny karboxylové 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 C^{14} 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 neaktivní 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 podání perorální dávky/intravenózním podání ^{14}C -značeného losartanu draselného u člověka je asi 35 %/43 % radioaktivity vylučováno močí, zatímco 58 %/50 % odchází se stolicí.

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 hypertenzních pacientů.

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

U pacientů s mírnou až středně závažnou 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 clearancí kreatininu nad 10 ml/min změněny. V porovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi je u pacientů na hemodialýze/dialýze 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 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 po opakovaném podání navodilo podávání losartanu snížení počtu parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), vzestup močovinnového 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

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza, mannitol, krosповidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, magnesium-stearát

Obal tablety:

Potahová soustava Sepifilm 752 bílá (hypromelosa, mikrokrytalická celulóza, makrogol-2000-stearát, oxid titaničitý (E171)), makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem

6.5 Druh obalu a velikost balení

1. Blistr Al/Al, příbalová informace, krabička.
2. Blistr PVC/PVDC/Al, příbalová informace, krabička

Velikost balení: 30, 60 a 90 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, a.s., Hlohovec, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Lozap 12,5 Zentiva: 58/143/05-C

Lozap 50 Zentiva: 58/145/05-C

Lozap 100 Zentiva: 58/146/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4.5.2005/11.3.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

2.12.2011