Sp. zn. sukls191345/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lozap 12,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 12,5 mg draselné soli losartanu.
Lozap 50 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg draselné soli losartanu.
Lozap 100 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg draselné soli losartanu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Lozap 12,5 mg: bílé nebo téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety.
Lozap 50 mg: bílé nebo téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety s půlící rýhou na obou stranách (o velikosti přibližně 11,0 x 5,5 mm). Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.
Lozap 100 mg: bílé nebo téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety s půlící rýhou na obou stranách (o velikosti přibližně 14,0 x 7,0 mm). Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

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 diabetem mellitus 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, pokud léčba inhibitory angiotenzin 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 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
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 bod 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 beta-blokátory a centrálně působícími látkami) (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1), stejně jako s inzulinem 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 titrovat v týdenních intervalech (tj. 12,5 mg denně, 25 mg denně, 50 mg denně, 100 mg denně až do maximální dávky 150 mg 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).

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

Porucha 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.

6 až 18 let
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 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).

Starší pacienti
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 lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
Těžká porucha funkce jater.
Současné užívání přípravku Lozap s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus 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 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 nebo jiné léky, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru (např. přípravky obsahující trimethoprim) s losartanem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

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 nesmí být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

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.

Pediatričtí pacienti 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 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.

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 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 stižených stenózou aorty nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Intestinální angioedém
U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém

[včetně losartanu] (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba losartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Těhotenství
Léčba AIIRA nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě AIIRA 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 AIIRA 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, přípravky obsahující trimethoprim), 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.

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, jakými jsou 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
Použití AIIRA v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje (viz bod 4.4). Použití AIIRA 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 AIIRA 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, hyperkalémie) (viz bod 5.3).
Pokud by došlo k expozici AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly AIIRA, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz 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 kontrolovaném klinickém hodnocení 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 (viz studie LIFE, bod 5.1),
- v kontrolovaných klinických hodnoceních u více než 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 více než 1 500 diabetiků 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.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována za použití následující konvence: 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. Četnost nežádoucích účinků zjištěná z placebem kontrolovaných klinických studií a ze zkušeností po uvedení na trh

Nežádoucí účinek	**Četnost nežádoucího účinku podle indikace**				**Jiné**
	Hypertenze	**hypertenzní pacienti s hypertrofií levé komory**	**Chronické srdeční selhání**	**Hypertenze a renální onemocnění s diabetem typu 2**	**Zkušenosti po uvedení na trh**
Poruchy krve a lymfatického systému					
anémie			časté		není známo
thrombocytopénie					není známo
Poruchy imunitního systému					
reakce z přecitlivělosti, anafylaktické reakce, angioedém*, a vaskulitida**					vzácné
Psychiatrické poruchy					
deprese					není známo
Poruchy nervového systému					
závrať	časté	časté	časté	časté	
somnolence	méně časté				
bolest hlavy	méně časté		méně časté		
poruchy spánku	méně časté				
parestézie			vzácné		
migréna					není známo
dysgeuzie					není známo
Poruchy ucha a labyrintu					
vertigo	časté	časté			
tinnitus					není známo
Srdeční poruchy					
palpitace	méně časté				
angina pectoris	méně časté				
synkopa			vzácné		
fibrilace síní			vzácné		
cerebrovaskulární příhoda			vzácné		
Cévní poruchy					
(ortostatická) hypotenze (zahrnující na dávce závislé ortostatické účinky) ‖	méně časté		časté	časté	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy					
dyspnoe			méně časté		

kašel			méně časté		není známo
Gastrointestinální poruchy					
bolest břicha	méně časté				
zácpa	méně časté				
průjem			méně časté		není známo
nauzea			méně časté		
zvracení			méně časté		
intestinální angioedém					vzácné
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
arthralgie					není známo
rhabdomyolýza					není známo
Poruchy ledvin a močových cest					
zhoršení funkce ledvin			časté		
selhání ledvin			časté		
Poruchy reprodukčního systému a prsu					
erektilní dysfunkce/ impotence					není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					
astenie	méně časté	časté	méně časté	časté	
únava	méně časté	časté	méně časté	časté	
edém	méně časté				
slabost					není známo
Vyšetření					
hyperkalémie	časté		méně časté[†]	časté[‡]	
Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) [§]	vzácné				
zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu a draslíku v séru			časté		
hyponatrémie					není známo
hypoglykémie				časté	

* Včetně otoku hrtanu, glotis, tváře, rtů, hltanu a/nebo jazyka (způsobující 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 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.
§ Obvykle po vysazení léčby vymizí.

Následující nežádoucí účinky se vyskytly častěji u pacientů léčených losartanem než u pacientů léčených placebem (četnost není známa): bolest zad, 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 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

4.9 Předávkování

Symptomy
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
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: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotensin II (ARBS), samotní.
ATC kód: C09CA01

Mechanismus účinku
Losartan je syntetickým perorálním antagonistou receptoru angiotensinu II (typy AT_1). Angiotensin II, což je účinný vasokonstriktor, je primárním aktivním hormonem renin/angiotensinového systému

a důležitou determinantou patofyziologie hypertenze. Angiotensin II se váže na receptor AT_1, 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 AT_1. *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 AT_1, než k receptoru AT_2. 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 úrovně. 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 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 „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 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 klinickou celosvětovou studií prováděnou u 3834 pacientů ve věku 18 až 98 let se srdečním selháním (NYHA třídy II až IV), kteří nesnášeli léčbu ACE inhibitory. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené losartanem 50 mg jednou denně nebo do skupiny léčené 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 hodnocení 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. Tento fakt bylo možno přisoudit 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 hyperkalémie byl 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 ukončení 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 beta blokátory při zahájení bylo ve studii ELITE II pozorováno zvýšení mortality.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-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 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 angiotensin 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^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 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 ≥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≤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 sledovány po dobu až tří let v otevřené prodloužené studii hodnotící bezpečnost, které se účastnili všichni pacienti, kteří dokončili 12týdenní základní studii. Do otevřené prodloužené studie vstoupilo celkem 268 pacientů, kteří byli znovu randomizováni do skupin léčených losartanem (N=134) nebo enalaprilem (N=134) a 109 pacientů bylo sledováno po dobu ≥3 let (předem určená doba ukončení sledování u ≥100 pacientů, kteří byli sledováni po dobu 3 let během prodloužené studie). Rozmezí dávek losartanu a enalaprilu určených vyšetřovatelem se pohybovalo od 0,30 do 4,42 mg/kg/den, respektive od 0,02 do 1,13 mg/kg/den. Maximální denní dávky 50 mg pro pacienty s tělesnou hmotností <50 kg a 100 mg pro pacienty s tělesnou hmotností >50 kg nebyly u většiny pacientů během prodloužené studie překročeny.

Výsledky sledování bezpečnosti v prodloužené studii ukazují, že losartan byl dobře snášen a vedl k trvalému snížení proteinurie bez patrných změn glomerulární filtrační rychlosti (GFR) během 3 let. U normotenzních pacientů (n=205) měl enalapril na hodnoty proteinurie větší účinek než losartan (-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 hodnoty proteinurie větší účinek losartan (-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/1,73m^2.

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 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 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 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 clearance 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 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

Jádro tablety:
mikrokrystalická celulosa
mannitol
krospovidon
koloidní bezvodý oxid křemičitý
mastek
magnesium-stearát

Obal tablety:
hypromelosa 2910/5
makrogol 6000
oxid titaničitý (E171)
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

1. Blistr Alu/Alu, příbalová informace, krabička.
2. Blistr PVC/PVDC/Alu, 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., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Lozap 12,5 mg: 58/143/05-C
Lozap 50 mg: 58/145/05-C
Lozap 100 mg: 58/146/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 5. 2005
Datum posledního prodloužení: 11. 3. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 7. 2026