

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losartic, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu (*Losartanum*) w postaci soli potasowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna i sól (2 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Jasnorożowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z kreską dzielącą po jednej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Leczenie chorób nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u pacjentów w wieku ≥ 60 lat), gdy leczenie inhibitorami ACE nie wydaje się odpowiednie z powodu działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany inhibitorem ACE, nie należy zmieniać terapii na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić $\leq 40\%$, a ich stan powinien być ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ponieważ nie są dostępne tabletki preparatu Losartic o mocy mniejszej niż 25 mg, preparat nie może być stosowany w początkowej fazie leczenia niewydolności serca. We wskazaniach terapeutycznych, w których dobowe dawki losartanu potasowego jest mniejsza niż 25 mg, należy stosować inne preparaty losartanu w odpowiedniej dawce.

Nadciśnienie tętnicze

Dla większości pacjentów dawkę początkową i jednocześnie podtrzymującą jest 50 mg podawane w pojedynczej dawce dobowej. Najsilniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po upływie 3 do 6 tygodni od chwili rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów w celu uzyskania właściwego efektu terapeutycznego może być konieczne zwiększenie dawki dobowej do 100 mg, podawanych raz w ciągu doby.

Losartan może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, i 5.1), zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazdem).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia, alfa lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną i innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonylomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Niewydolność serca

Zwykle dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Ponieważ nie są dostępne tabletki preparatu Losartic o takiej mocy, leczenie należy rozpoczynać stosując inny preparat. Dawkę tę należy zwiększać stopniowo, w odstępach tygodniowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę), aż do osiągnięcia skutecznej dawki podtrzymującej, wynoszącej zwykle 50 mg raz na dobę, jeśli jest ona dobrze tolerowana przez pacjenta.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG

Zwykle stosowana dawka początkowa produktu leczniczego Losartic wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od zmian ciśnienia tętniczego można dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę produktu leczniczego Losartic do 100 mg raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg, dostosowanie dawkowania u osób w wieku podeszłym nie jest zazwyczaj konieczne.

Dzieci

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (patrz punkt 5.1: Właściwości farmakodynamiczne). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci z nadciśnieniem w wieku powyżej jednego miesiąca życia (patrz punkt 5.2: Właściwości farmakokinetyczne).

Dla pacjentów o masie ciała > 20 kg do < 50 kg, którzy potrafią połykać tabletki, zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 50 mg raz na dobę. Dawkowanie należy dostosować zgodnie z reakcją dotyczącą zmiany ciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentów o masie ciała > 50 kg zwykle stosowana dawka wynosi 50 mg raz na dobę.

W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 100 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u dzieci dawek powyżej 1,4 mg/kg mc. (lub ponad 100 mg) na dobę.

Losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania w tych grupach pacjentów.

Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi < 30 ml/min/1,73 m² (patrz też punkt 4.4).

Losartan nie jest również zalecany do stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz też punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i pacjenci hemodializowani

Nie ma konieczności zmiany dawkowania w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek i pacjentów hemodializowanych.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (np. pacjenci leczeni dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć możliwość rozpoczęcia leczenia od dawki 25 mg, podawanej raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć stosowanie niższych, niż ogólnie zalecane, dawek losartanu. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu losartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Tabletki Losartic należy połykać popijając szklanką wody. Losartic może być podawany na czczo lub w trakcie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz także punkt 4.4).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Losartic z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Obrzęk naczynioruchowy. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni być pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed zastosowaniem produktu Losartic lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to także dzieci w wieku od 6-18 lat.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie stosującej losartan niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego też stężenie potasu jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu należy ściśle kontrolować, szczególnie ściśle obserwować należy pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny od 30-50 ml/min.

Jednoczesne stosowanie losartanu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli zawierających potas nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badań farmakokinetycznych, stwierdzono zwiększone stężenie losartanu we krwi u pacjentów z marskością wątroby. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie

należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki losartanu. Brak jest doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też, nie wolno podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Odnotowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek, będące skutkiem zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych albo zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zmiany te zwykle ustępują po przerwaniu leczenia. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki.

Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość przesączania kłębkowego wynosi $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia losartanem należy regularnie kontrolować czynność nerek, ponieważ może się ona pogarszać. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy losartan podawany jest przy istniejących innych schorzeniach (gorączka, odwodnienie) mogących wpływać na czynność nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE pogarsza czynność nerek. Dlatego jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Przeszczep nerki

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepie nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania tabletek zawierających losartan.

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i chorobą naczyń mózgowych może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub bez, istnieje - tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna - ryzyko ciężkiego niedociśnienia i (często ostrej) niewydolności nerek.

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień IV wg NYHA), jak również u pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. Dlatego też losartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów. Skojarzone leczenie losartanem i beta-adrenolitykami należy stosować ostrożnie (patrz punkt 5.1).

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania losartanu podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia losartanem, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie losartanu i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, zarówno losartan, jak i inni antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania stanów małego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie innych leków (takich jak trójpierścieniowe leki antydepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna), które w skutek działań niepożądanych mogą obniżyć ciśnienie tętnicze krwi, mogą zwiększać ryzyko hipotensji.

Losartan jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 do czynnego metabolitu karboksykwasy. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejsza stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, podczas jednoczesnego przyjmowania innych leków, które zatrzymują potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloridu, triamterenu, spironolaktonu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano podobną zależność w odniesieniu do antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II. Stosując jednocześnie lit i losartan należy zachować ostrożność. Jeżeli przyjmowanie obu leków jest konieczne, zalecane jest kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi podczas trwania leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II lub leków moczopędnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie połączenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w dalszym czasie.

Jednoczesne stosowanie dwóch leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (np. łączenie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II) należy ograniczyć do szczególnych przypadków, ściśle kontrolując czynności nerek pacjenta. W niektórych badaniach wykazano, że u pacjentów z miażdżycą, niewydolnością serca lub cukrzycą z uszkodzeniem narządów zastosowanie dwóch leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron związane jest z wyższą częstością występowania niedociśnienia, omdleń, hiperkaliemii i zmian w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego czynnika działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania losartanu podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie losartanu jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku

potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie losartanu i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

Jeśli narażenie na losartan wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały losartan należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania losartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania losartanu, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się stosowanie alternatywnych metod leczenia, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Działanie losartanu zostało określone na podstawie:

- kontrolowanych badań klinicznych z udziałem > 3000 dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym,
- kontrolowanego badania klinicznego z udziałem 177 pacjentów w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym,
- kontrolowanego badania klinicznego z udziałem > 9000 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca (patrz badanie LIFE w punkcie 5.1),
- kontrolowanych badań klinicznych z udziałem > 7700 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badania ELITE I, ELITE II i HEAAL w punkcie 5.1),
- kontrolowanego badania klinicznego z udziałem > 1500 pacjentów wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (patrz badanie RENAAL w punkcie 5.1).

W tych badaniach klinicznych najczęstszym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono zgodnie z następującym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Niezbyt często: senność, ból głowy, zaburzenia snu

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: niedociśnienie (ortostatyczne), w tym zależne od dawki objawy ortostatyczne (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych)

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: ból brzucha, zaparcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie, obrzęk

Badania diagnostyczne

Często: hiperkaliemia

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*

*zazwyczaj ustępowało po zaprzestaniu leczenia

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, zmęczenie

Przewlekła niewydolność serca

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: ból głowy

Rzadko: parestezje

Zaburzenia serca:

Rzadko: omdlenie, migotanie przedsionków, udar naczyniowy mózgu

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: niedociśnienie(ortostatyczne), w tym zależne od dawki objawy ortostatyczne (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: biegunka, nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: hiperkaliemia (często u pacjentów, którzy otrzymali 150 mg zamiast 50 mg losartanu)

Często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny w osoczu i potasu w osoczu

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie(ortostatyczne), w tym zależne od dawki objawy ortostatyczne (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, zmęczenie

Badania diagnostyczne:

Często: hipoglikemia, hiperkaliemia*

* W badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, u 9,9% pacjentów leczonych tabletkami zawierającymi losartan i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiła hiperkaliemia (> 5,5 mmol/l).

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani i głośni, twarzy, warg, gardła, i (lub) języka (powodujący zwężenie dróg oddechowych); u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości w związku ze stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE); zapalenie naczyń krwionośnych (w tym plamica Schoenleina-Henocha)

Zaburzenia psychiczne:

Nieznana: depresja

Zaburzenia układu nerwowego:

Nieznana: migrena, zaburzenia smaku

Zaburzenia ucha i błędnika

Nieznana: szумы uszne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Nieznana: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nieznana: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby

Nieznana: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nieznana: pokrzywka, świąd, wysypka, reakcja uczuleniowa na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Nieznana: ból mięśni, ból stawów, rabdomioliza

Zaburzenia układ rozrodczego i piersi

Nieznana: zaburzenia erekcji/impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana: złe samopoczucie

Badania diagnostyczne:

Nieznana: hiponatremia

Następujące dodatkowe działania niepożądane występowały częściej u pacjentów otrzymujących losartan niż placebo:

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Nieznana: ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nieznana: zakażenia dróg moczowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Nieznana: objawy grypopodobne

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

W następstwie hamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)

Dzieci

Profil działań niepożądanych u dzieci wydaje się być podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Dane dotyczące populacji pediatrycznej są ograniczone. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są niedociśnienie i tachykardia. Bradykardia może być wynikiem stymulacji układu przywspółczulnego (nerwu błędnego).

Leczenie zatrucia

W przypadku pojawienia się objawów niedociśnienia należy zastosować leczenie podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsza jest stabilizacja układu sercowo-naczyniowego. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie odpowiedniej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności parametry życiowe należy wyrównać. Losartan i jego metabolity nie są usuwane z krwi podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów angiotensyny II

Kod ATC: CO9C A01.

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT1 występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor AT1. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E 3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy.

Losartan nie pobudza ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w procesach regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kinazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasilają się działania niepożądane związane z działaniem bradykininy.

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie aktywności reninowej osocza prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak

pomimo tego zwiększenia działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II.

Po zakończeniu leczenia losartanem wartości PRA i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu trzech dni do wartości początkowych.

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany.

Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (brak efektu „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu nie miało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca.

Losartan jest równie skuteczny u mężczyzn jak i u kobiet oraz u pacjentów młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i w wieku podeszłym z nadciśnieniem.

Badanie LIFE

Badanie o nazwie LIFE (ang. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy stosującej raz na dobę atenolol w dawce 50 mg. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (<140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy beta-adrenolityków. Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku. Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ($p=0,021$, 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ($p=0,001$, 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

Rasa

W badaniu LIFE stwierdzono, że pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych), a zwłaszcza na wystąpienie udaru mózgu niż pacjenci rasy czarnej leczeni atenololem. Dlatego wyniki badania LIFE dotyczące zachorowalności/śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie leczenia losartanem, w porównaniu do leczenia atenololem nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca.

Badanie RENAAL

Badanie o nazwie RENAAL (ang. Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z

udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. 751 pacjentów leczonych było losartanem. Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasu na nerki, wykraczającego poza i ponad korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. Pacjenci z białkomoczem, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,3-3,0 mg/dl, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę, dostosowywanej w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego lub do grupy otrzymującej placebo i mogli także stosować konwencjonalne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II. Badaczy poinstruowano, aby zwiększali stopniowo dawkę leku, do dawki 100 mg raz na dobę, w zależności od potrzeb; 72% pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg raz na dobę przez dłuższą część okresu stosowania badanego leku. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby. Pacjenci byli obserwowani przez około 4,6 roku (średnio przez 3,4 roku).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był złożonym punktem końcowym i obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, schyłkową niewydolność nerek (konieczność dializoterapii lub przeszczepu) lub zgon.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) wiązało się z 16,1% zmniejszeniem ryzyka ($p=0,22$) wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego. Jeśli chodzi o wymienione poniżej indywidualne i połączone składowe pierwszorzędnego punktu końcowego, wyniki wykazały także istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej losartanem: zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 25,3% ($p=0,006$); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ($p=0,002$), zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ($p=0,009$), zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p=0,010$).

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy dwiema leczonymi grupami pod względem częstości zgonów ze wszystkich przyczyn. W badaniu tym losartan był na ogół dobrze tolerowany, o czym świadczy zbliżona częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z grupą placebo.

Badania ELITE I i ELITE II

W badaniu ELITE, trwającym 48 tygodni, przeprowadzonym w grupie 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w pierwszorzędnym punkcie końcowym, jakim były utrzymujące się zaburzenia czynności nerek, w grupie pacjentów leczonych losartanem i w grupie leczonych kaptoprylem. Zaobserwowane podczas badania ELITE mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w badaniu ELITE II, opisanym poniżej.

W badaniu ELITE losartan w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg stopniowo zwiększana do 25 mg, potem 50 mg raz na dobę) porównywano z kaptoprylem w dawce 50 mg trzy razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg stopniowo zwiększana do 25 mg i potem 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędnym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita.

W tym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) było obserwowanych przez prawie dwa lata (mediana: 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan w większym stopniu wpływa na zmniejszenie śmiertelności całkowitej niż kaptopryl. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazał statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej.

W obu badaniach klinicznych z grupa kontrolną otrzymującą lek porównawczy (nie placebo) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca losartan był lepiej tolerowany niż kaptopryl, co oceniono na podstawie znacznie mniejszej częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz znacznie mniejszej częstości występowania kaszlu.

Zwiększoną śmiertelność obserwowano w badaniu ELITE II w małych podgrupach (22% wszystkich pacjentów z niewydolnością serca) przyjmujących beta-adrenolityki na początku badania.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nadciśnienie u dzieci

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 dzieci z nadciśnieniem, w wieku 6 do 16 lat, z masą ciała > 20 kg i szybkością przesączania kłębkowego > 30 ml/min/1,73m² ustalono działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu. Pacjenci o masie ciała > 20 kg do < 50 kg otrzymywali 2,5; 25 lub 50 mg losartanu na dobę, a pacjenci o masie ciała > 50 kg otrzymywali 5, 50 lub 100 mg losartanu na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia losartan podawany jeden raz na dobę zmniejszył ciśnienie krwi w zależności od dawki.

Generalnie występowała reakcja na dawkę. Związek z reakcją na dawkę stawał się bardzo oczywisty w grupie przyjmującej małą dawkę w porównaniu z grupą przyjmującą średnią dawkę (okres I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), lecz był słabszy gdy porównywano grupę przyjmującą średnią dawkę z grupą przyjmującą dużą dawkę (okres I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Najniższe dawki, których dotyczyło badanie, 2,5 mg i 5 mg, odpowiadające średniej dobowej dawce 0,07 mg/kg nie wykazały jednakże zgodnej skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego.

Wyniki te potwierdzono podczas II okresu badania, kiedy po trzech tygodniach leczenia, losowo dobrani pacjenci kontynuowali stosowanie losartanu lub placebo. Wzrost różnicy ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z placebo był największy w grupie przyjmującej średnią dawkę (6,70 mm Hg średnia dawka vs. 5,38 mmHg duża dawka). Wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi był taki sam zarówno u pacjentów otrzymujących placebo jak i u tych, w dalszym ciągu stosujących losartan w najniższej dawce, w każdej grupie, sugerując tym samym, że najmniejsza dawka stosowana w każdej grupie nie miała znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego.

Nie zbadano długoterminowego wpływu losartanu na wzrost, okres dojrzewania i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowej skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego losartanem w dzieciństwie w odniesieniu do zmniejszania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i umieralności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym losartan dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i podlega efektowi pierwszego przejścia, tworząc czynne metabolity z kwasem karboksylowym i inne, nieczynne metabolity. Całkowita biodostępność losartanu podawanego w postaci tabletek wynosi w przybliżeniu 33%. Średnie stężenie maksymalne losartanu jest osiągane we krwi po około 1 godzinie, a jego czynnego metabolitu - po 3 do 4 godzinach.

Dystrybucja

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit, są w ponad 99% wiązane z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry.

Metabolizm

Około 14% podanej dożylnie lub doustnie dawki losartanu jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasu, znakowanego węglem ¹⁴C, stwierdzana w osoczu radioaktywność pochodziła przede wszystkim z losartanu i jego czynnego metabolitu.

U około jednego procenta badanych stwierdzono minimalne przekształcenie losartanu w czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu w wyniku przemian losartanu powstają również metabolity nieczynne.

Wydalenie

Klirensy osoczowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min, klirensy nerkowe - około 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym około 4% dawki jest wydalane z moczem w postaci nie zmienionej, a około 6% dawki wydalane jest z moczem w postaci czynnego metabolitu. Po podaniu do 200 mg losartanu potasu farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu ma przebieg liniowy.

Po podaniu doustnym okresy półtrwania losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu wynoszą odpowiednio około 2 godzin i 6 do 9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu ani jego czynnego metabolitu. W wydalaniu losartanu i jego metabolitów ma znaczenie wydalanie zarówno z żółcią, jak i z moczem. U ludzi po doustnym podaniu leku znakowanego węglem ¹⁴C, około 35% radioaktywności wykrywane jest w moczu, a 58% w kale.

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różniło się zasadniczo od stężenia u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U kobiet z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu w osoczu krwi było do dwóch razy większe niż u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, podczas gdy stężenie czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różniło się u kobiet i mężczyzn.

Po doustnym podaniu losartanu pacjentom z niewielką lub średnio nasiloną marskością poalkoholową wątroby stwierdzono odpowiednio 5-krotne i 1,7-krotne zwiększenie stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu, w porównaniu ze zdrowymi, młodymi ochotnikami.

Stężenie losartanu w osoczu pacjentów z kliresem kreatyniny powyżej 10 ml/min nie ulegało zmianie.

W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, pole pod krzywą zależności stężenia od czasu ma u pacjentów leczonych hemodializami około dwukrotnie większą powierzchnię. Stężenia w osoczu czynnego metabolitu losartanu nie ulegają zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów leczonych hemodializami. Losartan i jego czynny metabolit nie są usuwane z organizmu podczas hemodializy.

Farmakokinetyka u dzieci

Przeprowadzono badania dotyczące farmakokinetyki losartanu, w których uczestniczyło 50 dzieci z nadciśnieniem, w wieku > 1 miesiąca do < 16 lat, przyjmujących losartan doustnie w dawce wynoszącej około 0,54 do 0,77 mg/kg (średnie dawki).

Uzyskane wyniki wskazują, że losartan przekształcany jest do czynnego metabolitu we wszystkich grupach wiekowych.

Wyniki wskazują, że parametry farmakokinetyczne losartanu po podaniu doustnym jest z grubsza podobna u niemowląt i dzieci uczących się chodzić, dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz u młodzieży. Parametry farmakokinetyczne metabolitu różniły się w znacznym stopniu w grupach wiekowych. Różnice te były statystycznie znamienne przy porównaniu dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą. Ekspozycja u niemowląt/dzieci uczących się chodzić była względnie duża.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podawanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Tak jak w przypadku innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, losartan wykazuje szkodliwe działanie na płód w późniejszym okresie rozwoju, co jest przyczyną jego obumarcia lub malformacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, wapnia wodorofosforan dwuwodny, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu kroskarmeloza, talk, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: Opadry II 32K54870 różowy (hypromeloza, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), glicerolu trójoctan, żelaza tlenek czerwony (E172)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić przed wilgocią.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Al

28 tabletek - 2 blistry po 14 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12436

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.09.2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.06.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO