

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vellos, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 92,40 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane oznaczone „LST 50” po jednej stronie i „NPL” po drugiej, o średnicy 7,80 - 8,20 mm i grubości 3,50 - 4,00 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę, jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, jeśli leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) nie jest właściwe z powodu występowania złej tolerancji, zwłaszcza kaszlu, lub przeciwwskazania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany podczas stosowania inhibitora ACE, nie należy zmieniać leczenia na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić $\leq 40\%$, a ich stan kliniczny powinien być ustabilizowany podczas leczenia zgodnego ze standardami dla przewlekłej niewydolności serca.
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów dorosłych 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

Za pomocą tego produktu leczniczego nie można uzyskać wszystkich zalecanych dawek, jednak są również dostępne inne produkty lecznicze o mocy mniejszej niż 50 mg.

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca u większości pacjentów wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 3 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów dodatkowe korzyści może przynieść zwiększenie dawki do 100 mg raz na dobę (rano).

Losartan można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazydem) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego, 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) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1), a także z insuliną i innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonylomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Niewydolność serca

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę na ogół zwiększa się stopniowo w odstępach jednotygodniowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę, 100 mg na dobę, do maksymalnej dawki wynoszącej 150 mg raz na dobę), w zależności od tolerancji leku przez pacjenta.

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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej zmiany wartości ciśnienia tętniczego należy dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę losartanu do 100 mg raz na dobę.

Szczególne populacje

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową:

W przypadku pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej wynoszącej 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializoterapii:

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych dializoterapii.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego powodu losartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Do podawania w tej grupie wiekowej mogą być bardziej odpowiednie inne postacie farmaceutyczne i (lub) moce.

Od 6 miesięcy do mniej niż 6 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 6 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Od 6 do 18 lat

U 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.) Dawkę należy dostosować do uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

U pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg zazwyczaj 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 i młodzieży dawek większych niż 1,4 mg/kg mc. (lub ponad 100 mg) na dobę.

Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania w tych grupach pacjentów.

Z powodu braku danych, nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi < 30 ml/min/1,73 m² (patrz też punkt 4.4).

Również nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz też punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

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

Sposób podawania

Tabletki należy połykać, popijając szklanką wody.

Tabletki można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 2. i 3. trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie losartanu z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy

Należy uważnie obserwować pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie i zaburzenia wodno-elektrolitowe

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, diety z małą ilością soli kuchennej, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem losartanu lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci w wieku 6 do 18 lat.

Zaburzenia elektrolitowe

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia elektrolitowe, 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 należy ściśle kontrolować stężenie potasu w osoczu oraz klirens kreatyniny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca oraz klirens kreatyniny wynoszącym 30-50 ml/min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania losartanu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak 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).

Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna obserwowano zaburzenia czynności nerek, z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak osoby z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki; te zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po zakończeniu leczenia. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek

Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego 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 w obecności innych zaburzeń (gorączka, odwodnienie), mogących wpływać na czynność nerek.

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu 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 losartanu.

Choroba niedokrwienna serca i zaburzenia naczyniowo-mózgowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi 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 produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna - ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ostrej) niewydolności nerek.

Brak wystarczających doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa 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. Należy zachować ostrożność podczas leczenia skojarzonego losartanem i beta-adrenolitykami (patrz punkt 5.1).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie losartanem uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli jest to wskazane, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej, niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania małej aktywności reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIA) 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami, które mogą spowodować niedociśnienie jako działanie niepożądane (takimi jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen oraz amifostyna), może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu karboksykwasu. 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 z fluwastatyną (słabym inhibitorem CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, podczas jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych, które zatrzymują potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloridu, triamterenu, spironolaktonu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyny), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się takiego 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 podobne zaburzenia w odniesieniu do antagonistów receptora 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 angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz nieselektywnych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas takiego leczenia skojarzonego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

Dane z badania klinicznego 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 podczas 2. i 3. trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może być związane z tą grupą produktów leczniczych. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie antagonistą receptora angiotensyny II uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli jest to wskazane, rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na AIIRA podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3).

W przypadku wystąpienia narażenia na losartan od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz budowy czaszki.

Należy ściśle obserwować noworodki, których matki stosowały losartan, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się podawania losartanu podczas karmienia piersią, ponieważ brak informacji dotyczących jego stosowania w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych preparatów, z lepiej określonym profilem bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, w szczególności podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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

Losartan został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- w badaniu klinicznym z grupą kontrolną dotyczącym pierwotnego nadciśnienia tętniczego, z udziałem > 3000 dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych,
- w badaniu klinicznym z grupą kontrolną z udziałem 177 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym,
- w badaniu klinicznym z grupą kontrolną z udziałem > 9000 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca (patrz badanie LIFE, punkt 5.1),
- w badaniach klinicznych z grupą kontrolną z udziałem > 7700 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badanie ELITE I, ELITE II oraz badanie HEAAL, punkt 5.1,
- w badaniu klinicznym z grupą kontrolną z udziałem > 1500 pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (patrz badanie RENAAL, punkt 5.1).

W tych badaniach klinicznych najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie badań klinicznych z grupą kontrolną placebo oraz doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych według wskazania do stosowania				Inne
	Nadciśnienie tętnicze	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca	Przewlekła niewydolność serca	Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek	Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
niedokrwistość			często		częstość nieznana
małopłytkowość					częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					
reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczyń i ruchowy* oraz zapalenie naczyń krwionośnych**					rzadko
Zaburzenia psychiczne					
depresja					częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego					
zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często	często	często	często	

senność	niezbyt często				
ból głowy	niezbyt często		niezbyt często		
zaburzenia snu	niezbyt często				
parestezja			rzadko		
migrena					częstość nieznana
zaburzenia smaku					częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	często	często			
szum uszny					częstość nieznana
Zaburzenia serca					
kołatanie serca	niezbyt często				
dławica piersiowa	niezbyt często				
omdlenie			rzadko		
migotanie przedsionków			rzadko		
incydent naczyniowo- mózgowy			rzadko		
Zaburzenia naczyniowe					
niedociśnienie (ortostatyczne) (w tym objawy ortostatyczne zależne od dawki)	niezbyt często		często	często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
duszność			niezbyt często		
kaszel			niezbyt często		częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit					
ból brzucha	niezbyt często				
zaparcie	niezbyt często				
biegunka			niezbyt często		częstość nieznana
nudności			niezbyt często		
wymioty			niezbyt często		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
zapalenie trzustki					częstość nieznana
zapalenie wątroby					rzadko
zaburzenia czynności wątroby					częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
pokrzywka			niezbyt często		częstość nieznana
świąd			niezbyt często		częstość nieznana
wysypka	niezbyt często		niezbyt często		częstość nieznana
nadwrażliwość na światło					częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
ból mięśni					częstość nieznana
ból stawów					częstość nieznana
rabdomioliza					częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
zaburzenia czynności nerek			często		
niewydolność nerek			często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
zaburzenia erekcji/impotencja					częstość nieznana

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
osłabienie	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
zmęczenie	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
obrzęk	niezbyt często				
złe samopoczucie					częstość nieznana
Badania diagnostyczne					
hiperkaliemia	często		niezbyt często [†]	często [‡]	
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) [§]	rzadko				
zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny i potasu w surowicy krwi			często		
hiponatremia					częstość nieznana
hipoglikemia				często	

*W tym obrzęk krtani, głośni, twarzy, warg, gardła i (lub) języka (powodujący niedrożność dróg oddechowych); u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości w związku ze stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE

**W tym plamica Schoenleina-Henocha

[†]Zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych

[‡]Często u pacjentów, którzy otrzymywali 150 mg zamiast 50 mg losartanu

[§]W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, hiperkaliemię >5,5 mmol/l obserwowano u 9,9% pacjentów leczonych tabletkami zawierającymi losartan i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo

[§]Zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia

Następujące dodatkowe działania niepożądane występowały częściej u pacjentów otrzymujących losartan niż placebo (częstość nieznana): ból pleców, zakażenia dróg moczowych oraz 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 być odwracalne po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży wydaje się być podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Dane dotyczące dzieci i młodzieży 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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania to niedociśnienie tętnicze oraz tachykardia. W przypadku pobudzenia układu przywspółczulnego (nerw błędny) może wystąpić bradykardia.

Leczenie zatrucia

Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Postępowanie zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego oraz rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsza jest stabilizacja układu sercowo-naczyniowego. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywnego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności należy je wyrównać.

Ani losartanu ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów angiotensyny II, preparaty proste, kod ATC: C09CA01

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 fizjologiczne 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 (kininazy 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, w odniesieniu do 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 istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonych 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 z nadciśnieniem młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i w wieku podeszłym.

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 badaniem klinicznym z grupą kontrolną, 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 potasowego 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 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 ($p=0,022$) wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Jeśli chodzi o wymienione poniżej indywidualne i połączone składowe pierwszorzędowego 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% ($p=0,01$).

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.

Badanie HEAAL

Badanie HEAAL (ang. *Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) było badaniem klinicznym z grupą kontrolną, prowadzonym na całym świecie, w którym uczestniczyło 3834 pacjentów w wieku 18 do 98 lat z niewydolnością serca (klasa NYHA II-IV) i nietolerancją leczenia inhibitorami ACE. Pacjenci byli wybierani losowo, w celu otrzymania dawki 50 mg losartanu lub dawki 150 mg losartanu raz na dobę, po terapii konwencjonalnej, z wyłączeniem inhibitorów ACE.

Pacjenci byli obserwowani przez ponad 4 lata (mediana 4,7 roku). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był złożonym punktem końcowym i obejmował zgony z dowolnej przyczyny lub hospitalizację z powodu niewydolności serca.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem w dawce 150 mg (828 przypadków), w porównaniu ze stosowaniem losartanu w dawce 50 mg (889 przypadków), wiązało się z 10,1% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($p=0,027$ 95% przedział ufności 0,82-0,99). Głównie było to związane ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Leczenie dawką 150 mg losartanu zmniejszyło ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 13,5% w stosunku do dawki 50 mg losartanu ($p=0,025$ 95% przedział ufności 0,76-0,98). Nie stwierdzono istotnej różnicy, pomiędzy leczonymi grupami, pod względem częstości zgonów ze wszystkich przyczyn. Niewydolność nerek, niedociśnienie i hiperkaliemia występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg, niż w grupie otrzymującej dawkę 50 mg, lecz występowanie tych działań niepożądanych nie doprowadziło do bardziej znaczącego przerwania leczenia w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg.

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 I mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w badaniu ELITE II, opisanym poniżej.

W badaniu ELITE II 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 badaniu tym, 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) obserwowanych było 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 grupą 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.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan 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.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie u dzieci i młodzieży

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem, w wieku 6 do 16 lat, z masą ciała > 20 kg i szybkością przesączania kłębuszkowego > 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 stał 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). Najmniejsze 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.

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo i aktywnym komparatorem (amlodypiną) zbadano wpływ losartanu na białkomocz u dzieci z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym (N=60) oraz u dzieci z białkomoczem bez nadciśnienia tętniczego (N=246). Białkomocz definiowano jako stosunek zawartości białka do kreatyniny w moczu na poziomie $\geq 0,3$. Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 18 lat) wybrano losowo do grup przyjmujących losartan (n=30) albo amlodypinę (n=30). Pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku życia do 18 lat) wybrano losowo do grup przyjmujących losartan (n=122) albo placebo (n=124). Losartan podawano w dawkach od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do dawki maksymalnej 100 mg/dobę). Amlodypinę podawano w dawkach od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do dawki maksymalnej 5 mg/dobę).

Ogólnie, po 12 tygodniach leczenia u pacjentów przyjmujących losartan wystąpiło statystycznie istotne obniżenie białkomoczu w odniesieniu do wartości początkowej o 36% w porównaniu ze zwiększeniem o 1% w grupie placebo/amlodypiny ($p \leq 0,001$). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących losartan wystąpiło statystycznie znaczące obniżenie białkomoczu w odniesieniu do wartości początkowej o -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) w porównaniu z +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) u pacjentów przyjmujących amlodypinę. Obniżenie wartości zarówno ciśnienia skurczowego jak i ciśnienia rozkurczowego było większe w grupie przyjmującej losartan (-5,5/-3,8 mmHg) w porównaniu z grupą przyjmującą amlodypinę (-0,1/+0,8 mmHg). U pacjentów bez nadciśnienia tętniczego odnotowano niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie przyjmującej losartan 14 (-3,7/-3,4 mmHg) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy zmniejszeniem się białkomoczu a ciśnieniem tętniczym, jednakże istnieje możliwość, że obniżenie wartości ciśnienia tętniczego spowodowało, częściowo, zmniejszenie się białkomoczu w grupie pacjentów przyjmujących losartan.

Długoterminowe działanie losartanu u dzieci z białkomoczem badano przez okres do trzech lat podczas fazy przedłużenia tego samego badania prowadzonego metodą otwartej próby w celu oceny bezpieczeństwa. O udział w tej fazie poproszono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli

12-tygodniowe badanie podstawowe. W fazie przedłużenia badania w celu oceny bezpieczeństwa wzięło udział 268 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji do grupy przyjmującej losartan (N=134) lub grupy otrzymującej enalapryl (N=134), a 109 pacjentów zostało poddanych obserwacji kontrolnej trwającej ≥ 3 lata (na podstawie predefiniowanego punktu zakończenia przez ≥ 100 pacjentów 3-letniego okresu obserwacji w ramach fazy przedłużenia badania). Zakresy dawek losartanu i enalaprylu, podawanych według uznania badacza, wynosiły odpowiednio 0,30-4,42 mg/kg/dobę oraz 0,02-1,13 mg/kg/dobę. Podczas fazy przedłużenia badania w przypadku większości pacjentów nie została przekroczona maksymalna dawka dobową 50 mg u pacjentów o masie ciała < 50 kg oraz 100 mg u pacjentów o masie ciała > 50 kg.

Podsumowując, wyniki fazy przedłużenia badania w celu oceny bezpieczeństwa wykazały dobrą tolerancję losartanu, który powodował trwale zmniejszenie białkomoczu bez znaczących zmian szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) przez okres 3 lat. U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (n=205) enalapryl miał ilościowo większy wpływ na białkomocz w porównaniu do losartanu (-33,0% (95%CI -47,2; -15,0) vs -16,6% (95%CI -34,9; 6,8)) oraz na GFR (9,4(95%CI 0,4; 18,4) vs -4,0(95%CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (n=49), losartan miał ilościowo większy wpływ na białkomocz (-44,5% (95%CI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95%CI -62,5; -2,2)) oraz na GFR (18,9(95%CI 5,2; 32,5) vs -13,4(95%CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m².

Przeprowadzono badanie kliniczne dotyczące ustalenia dawki optymalnej metodą otwartej próby, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność losartanu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat z nadciśnieniem tętniczym. Ogółem 101 pacjentów randomizowano do grup, w których losartan podawano metodą otwartej próby w jednej z trzech różnych dawek początkowych: w małej dawce wynoszącej 0,1 mg/kg mc. na dobę (N=33), w dawce średniej wynoszącej 0,3 mg/kg mc. na dobę (N=34) lub w dużej dawce wynoszącej 0,7 mg/kg mc. na dobę (N=34). 27. dzieci z tej grupy stanowiły niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy. Po 3, 6 i 9 tygodniach u pacjentów, u których nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia tętniczego i którzy nie przyjmowali leku badanego w dawce maksymalnej (1,4 mg/kg mc. na dobę, lecz nie więcej niż 100 mg na dobę), dawkę losartanu zwiększano podając następną z kolei, większą dawkę.

90 (90,9%) spośród 99 pacjentów stosujących badany lek przeszło do fazy przedłużenia badania, w której wizyty kontrolne wyznaczone były co 3 miesiące. Leczenie trwało średnio 264 dni.

Podsumowując można stwierdzić, że ciśnienie tętnicze obniżyło się średnio w stosunku do wartości wyjściowej w podobnym stopniu we wszystkich grupach leczonych (zmiana ciśnienia skurczowego w 3. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła odpowiednio -7,3, -7,6 i -6,7 mmHg w grupach przyjmujących małą, średnią i dużą dawkę; obniżenie ciśnienia rozkurczowego w 3. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wyniosło odpowiednio -8,2, -5,1 i -6,7 mmHg w grupach przyjmujących małą, średnią i dużą dawkę); nie odnotowano jednak statystycznie istotnego wpływu na wartość skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zależności od wielkości dawki.

Po 12 tygodniach leczenia losartan przyjmowany w dawkach nie większych niż 1,4 mg/kg mc. był na ogół dobrze tolerowany przez dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat z nadciśnieniem tętniczym. Wydaje się, że ogólny profil bezpieczeństwa produktu był porównywalny w leczonych grupach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu kwasu karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Dostępność biologiczna losartanu podawanego w tabletkach wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie oraz po 3-4 godzinach.

Dystrybucja

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit są w $\geq 99\%$ związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Całkowita objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry.

Metabolizm

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasu znakowanego węglem ^{14}C , aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około jednego procenta badanych stwierdzono minimalne przekształcenie losartanu w czynny metabolit. Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

Eliminacja

Klirensy z osocza losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalone w moczu w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki do 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu.

W procesie eliminacji losartanu i jego metabolitów mają znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym / dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C około 35% / 43% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, 58% / 50% 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 podaniu doustnym pacjentom z łagodną lub umiarkowaną poalkoholową marskością wątroby, stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi były odpowiednio 5 i 1,7 razy większe niż u młodych ochotników płci męskiej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Stężenia losartanu w osoczu krwi nie zmieniają się u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 10 ml/minutę. W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, wartość AUC dla losartanu jest około dwa razy większa u pacjentów hemodializowanych.

Stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi nie zmieniają się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u osób hemodializowanych.

Losartanu ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

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 są z grubsza podobne 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 niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. 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 wywieranie szkodliwego działania na płód w późniejszym okresie rozwoju, co jest przyczyną jego obumarcia lub malformacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian (E572)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Otoczka tabletki:

Makrogol 6000 (E1521)
Hypromeloza 15cP (E464)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister miękki Aluminium/Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego) w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baggerman FarmaNet N.V.
Barrierweg 3 G
5622 CL Eindhoven
Holandia
Tel.: +31 40 2372879
Fax: +31 40 2374460

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO