CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lozap 50, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe lub prawie białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach (około 11,0 x 5,5 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.
- Leczenie chorób nerek u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem ≥ 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, gdy leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) nie wydaje się być odpowiednie z powodu niezgodności, *zwłaszcza kaszlu,* lub przeciwwskazania. 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 ≤ 40%, a ich stan powinien być klinicznie stabilny i na ustalonym schemacie leczenia przewlekłej niewydolności serca.
- W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu u dorosłych 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

<u>Dawkowanie</u>

<u>Nadciśnienie tętnicze</u>
Zwykle 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 korzystne może być zwiększenie dawki do 100 mg raz na dobę (rano).
Losartan może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazydem) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

<u>Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem ≥ 0,5 g/dobę</u>
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, lekami blokującymi kanały wapniowe, 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
Zwykle stosowana dawka początkowa losartanu u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę na ogół należy stopniowo zwiększać w odstępach jednotygodniowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę, 100 mg na dobę, aż do maksymalnej dawki 150 mg na dobę) jeśli jest ona 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 wynosi 50 mg losartanu raz na dobę. W zależności od zmian ciśnienia tętniczego należy dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę losartanu do 100 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych
Nie jest konieczne dostosowanie początkowego dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych.

Zaburzenia 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 względu losartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat. Aktualnie dostępne dane zostały opisane w punktach 5.1 i 5.2. Natomiast nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci w wieku od 6 do 18 lat
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 do wartości ciśnienia tętniczego krwi).
U pacjentów o masie ciała > 50 kg zwykle stosowana dawka wynosi 50 mg raz na dobę.
W wyjątkowych przypadkach dawkę można dostosować maksymalnie do 100 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawek powyżej 1,4 mg/kg mc. (lub powyżej 100 mg) na dobę u pacjentów pediatrycznych.

Losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dostępne dane dotyczące stosowania w tych grupach pacjentów, są ograniczone.
Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci z współczynnikiem przesączania kłębkowego < 30 ml/min/1,73 m^2 (patrz też punkt 4.4).
Losartan nie jest również zalecany do stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz też punkt 4.4).

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.

Sposób podawania
Tabletki zawierające losartan należy połykać popijając szklanką wody.
Tabletki zawierające losartan można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lozap 50 z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 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 podaniem losartanu lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci w wieku 6 do 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 pacjentów leczonych losartanem 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 do 50 ml/ min.
Jednoczesne stosowanie losartanu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas nie jest zalecane lub innych produktów, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy krwi (np. produktów zawierających trimetoprim) (patrz punkt 4.5).

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.

Zaburzenia czynności wątroby
W oparciu o dane farmakokinetyczne, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. 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
W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron 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 w krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek
Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość przesączania kłębkowego wynosi < 30 ml/min/1,73 m^2 (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia losartanem należy regularnie kontrolować czynność nerek ponieważ może się 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 zaburzało czynność nerek. Dlatego ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Przeszczep nerki
Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym 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 losartanu.

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 produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna – ryzyko ciężkiego niedociśnienia 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 (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-blokerami 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.

Obrzęk naczynioruchowy jelit
U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym losartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie losartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Ciąża
Antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie antagonistą receptora aniotensyny II uważane jest za niezbędne.
W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonisty receptora aniotensyny II oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności
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 stanów małego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

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 powodować niedociśnienie jako działanie niepożądane (takimi jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen i amifostyna) może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 do czynnego metabolitu karboksykwasu. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejszał 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 produktów leczniczych, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, podczas jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych, które zatrzymują potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amilorydu, triamterenu, spironolaktonu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyny, produktów zawierających trimeptoprim), 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 stężania litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano podobną zależność 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 (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych), może wystąpić

osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów 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 łagodnymi 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 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).
Sok grejpfrutowy zawiera składniki, które hamują enzymy CYP450 i mogą zmniejszać stężenie aktywnego metabolitu losartanu oraz jego działanie terapeutyczne. Należy unikać picia soku z grejpfruta podczas przyjmowania tabletek zawierających losartan.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Stosowanie antagonisty receptora angiotensyny II nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonisty receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka wpływu teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą produktów leczniczych. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie lekiem blokującym receptor angiotensyny uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie antagonisty receptora angiotensyny II oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na leczenie antagonistą receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zmniejszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3).
W przypadku wystąpienia ekspozycji na antagonistę receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały antagonistę receptora angiotensyny II należy ściśle obserwować w celu sprawdzenia czy nie wystąpiło niedociśnienie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Nie zaleca się stosowania losartanu z powodu braku danych dotyczących stosowania losartanu podczas karmienia piersią. Zaleca się stosowanie innego leczenia, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania 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 oceniano w następujących badaniach klinicznych:
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem > 3000 dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z nadciśnieniem pierwotnym
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 177 pacjentów pediatrycznych w wieku 6 do 16 lat z nadciśnieniem
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem > 9000 pacjentów w wieku 55 do 80 lat z nadciśnieniem z przerostem lewej komory serca (patrz badanie LIFE, punkt 5.1)
- w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem > 7700 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badania ELITE I, ELITE II, i HEAAL, punkt 5.1)
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem > 1500 pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 z białkomoczem (patrz badanie RENAAL, punkt 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1.Częstość występowania działań niepożądanych określona w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku na rynek

Działanie niepożądane	**Częstość działania niepożądanego dla danego wskazania**				**Inne**
	Nadciśnienie	**Pacjenci z nadciśnieniem z przerostem lewej komory serca**	**Przewlekła niewydolność serca**	**Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek**	**Po wprowadzeniu produktu do obrotu**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
anemia			często		nieznana
trombocytopenia					nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					
reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy*, zapalenie naczyń**					rzadko
Zaburzenia psychiczne					
depresja					nieznana
Zaburzenia układu nerwowego					
zawroty głowy	często	często	często	często	
senność	niezbyt często				
ból głowy	niezbyt często		niezbyt często		
zaburzenia snu	niezbyt często				
parestezje			rzadko		
migrena					nieznana
zaburzenia smaku					nieznana

Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy	często	często			
szum w uszach					nieznana
Zaburzenia serca					
kołatanie serca	niezbyt często				
dusznica bolesna	niezbyt często				
omdlenie			rzadko		
migotanie przedsionków			rzadko		
udar mózgu			rzadko		
Zaburzenia naczyniowe					
niedociśnienie (ortostatyczne) (w tym zależne od dawki działanie ortostatyczne) ‖	niezbyt często		często	często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
duszność			niezbyt często		
kaszel			niezbyt często		nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit					
ból brzucha	niezbyt często				
zaparcia	niezbyt często				
biegunka			niezbyt często		nieznana
nudności			niezbyt często		
wymioty			niezbyt często		
obrzęk naczynioruchowy jelit					rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
zapalenie trzustki					nieznana
zapalenie wątroby					rzadko
zaburzenia czynności wątroby					nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
pokrzywka			niezbyt często		nieznana
świąd			niezbyt często		nieznana
wysypka	niezbyt często		niezbyt często		nieznana
nadwrażliwość na światło					nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
ból mięśni					nieznana
ból stawów					nieznana
rabdomioliza					nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
zaburzenia czynności nerek			często		
niewydolność nerek			często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
zaburzenia erekcji/impotencja					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					nieznana
Badania diagnostyczne					
hiperkaliemia	często		niezbyt często†	często‡	
wzrost aminotransferazy alaninowej (ALT) §	rzadko				
zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny i potasu w surowicy krwi			często		
hiponatremia					nieznana
hipoglikemia				często	

* W tym obrzęk krtani, głośni, twarzy, ust, gardła i (lub) języka (powodujący niedrożność dróg oddechowych); u niektórych z ww. pacjentów obrzęk naczynioruchowy zgłaszano w przeszłości w związku z podawaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE;

** W tym plamica Henocha-Schonleina

‖ Szczególnie u pacjentów ze zmniejszeniem objętości krwi krążącej, np. pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub podczas leczenia wysokimi dawkami diuretyków

† Często u pacjentów otrzymujących 150 mg zamiast 50 mg losartanu

‡ W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 z nefropatią, hiperkaliemia >5,5 mmol/l rozwinęła się u 9,9% pacjentów leczonych tabletkami Losartan oraz u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo.

§ Zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia

Następujące dodatkowe działania niepożądane pojawiły się częściej u pacjentów otrzymujących losartan zamiast placebo (częstość nieznana): ból pleców, zakażenie 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 ustępować po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)

Dzieci i młodzież
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 181 C, 02 - 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania mogą być: niedociśnienie i tachykardia. Bradykardia może być wywołana pobudzeniem układu przywspółczulnego (nerwu błędnego).

Leczenie
Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie należy zastosować leczenie podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego oraz rodzaju nasilenia objawów. Za priorytet należy przyjąć ustabilizowanie układu sercowo-naczyniowego. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności parametry życiowe należy wyrównać.
Losartanu ani jego czynnych metabolitów nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, blokery receptora angiotensyny II (ARB), proste.
kod ATC: C 09 CA 01

Mechanizm działania:
Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT_1). 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 AT_1 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 AT_1. 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 AT_1 niż do receptora AT_2. 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 punk 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 punk 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 punku 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 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 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 punk 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 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 o nazwie HEAAL (ang. *The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) było badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z udziałem 3834 pacjentów w wieku od 18 do 98 lat z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA), którzy nie tolerowali leczenia inhibitorami ACE. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz dziennie lub do grupy otrzymującej 150 mg losartanu, oprócz zwykle stosowanego leczenia, z wyjątkiem inhibitorów ACE.

Pacjenci byli obserwowani przez ponad 4 lata (mediana 4,7 lat). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był złożonym punktem końcowym wszystkich przypadków zgonów lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem w dawce 150 mg (828 przypadków) w porównaniu z losartanem w dawce 50 mg (889 przypadków) wiązało się z 10,1% zmniejszeniem ryzyka (p=0,027 95% przedział ufności 0,82-0,99) wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Leczenie losartanem w dawce 150 mg zmniejszyło ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 13,5% w porównaniu z losartanem w dawce 50 mg (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 leczonej 150 mg niż w grupie leczonej 50 mg, lecz te działania niepożądane nie doprowadziły do znacznie większego przerywania leczenia w grupie otrzymującej 150 mg losartanu.

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 pierwszorzędowym 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 dawe 50 mg trzy razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg stopniowo zwiększana do 25 mg i potem 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędowym 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 Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy 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.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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
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 przyjmującej 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.

W 12 tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo i z aktywną kontrolą (amlodypina) oceniono efekt działania losartanu na proteinurię, u dzieci z nadciśnieniem (N=60) i z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (N=246) z białkomoczem. Białkomocz określono gdy stosunek białko w moczu/kreatynina wynosił ≥0,3. Pacjenci z nadciśnieniem (w wieku od 6 do 18 lat) zostali podzieleni na grupy otrzymujące bądź losartan (n=30) bądź amlodypinę (n=30). Pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 18 lat) randomizowano do grup otrzymujących losartan (n=122) albo placebo (n=124). Losartan podawano w dawkach od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do maksymalnej dawki 100 mg dziennie). Amlodypinę podawano w dawkach od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do maksymalnej dawki 5 mg dziennie).

Podsumowując, po 12 tygodniach leczenia, pacjenci otrzymujący losartan wykazali statystycznie istotne obniżenie wartości początkowej proteinurii o 36% w porównaniu z 1% wzrostem w grupie placebo/amlodypina (p≤0,001). U pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących losartan wystąpiło obniżenie wartości początkowej proteinurii o -41,5% (95% przedział ufności -29,9;-51,1) w porównaniu z+2,4% (95% przedział ufności -22,2; 14,1) w grupie amlodypiny. Spadek zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego krwi był większy w grupie otrzymującej losartan (-5,5/-3,8 mmHg) w porównaniu z grupą otrzymującą amlodypinę (-0,1/+0,8 mmHg). U dzieci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym zaobserwowano niewielkie obniżenie ciśnienia krwi w grupie otrzymującej losartan (-3,7/-3,4 mmHg) w porównaniu z placebo. Nie odnotowano istotnej korelacji pomiędzy zmniejszeniem proteinurii i obniżeniem ciśnienia krwi, jednakże jest możliwe, że obniżenie ciśnienia krwi było częściowo odpowiedzialne, za zmniejszenie białkomoczu w grupie otrzymującej losartan.

Długofalowe efekty działania losartanu u dzieci z białkomoczem badano przez okres do 3 lat w otwartej fazie tego samego badania rozszerzonego o aspekty bezpieczeństwa, do którego zostali zaproszeni wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 12 tygodniowe badanie podstawowe. W sumie 268 pacjentów rozpoczęło udział w otwartej fazie badania bezpieczeństwa i zostało losowo ponownie przydzielonych do grupy otrzymującej losartan (N-134) lub enalapril (N=134), a 109 pacjentów poddano działaniom następczym powyżej 3 lat (wstępnie określony punkt zakończenia≥100 pacjentów, którzy ukończyli 3 lata obserwacji w czasie okresu przedłużonego). Zakresy dawek losartanu i enalaprilu, podawanych zgodnie z uznaniem badacza, wynosiły odpowiednio od 0,30 do 4,42 mg/kg/dzień oraz od 0,02 do 1,13 mg/kg/dzień. U większości pacjentów w przedłużonej fazie badania, maksymalne dawki dobowe 50 mg dla masy ciała <50 kg oraz 100 mg dla >50 kg, nie zostały przekroczone.

Podsumowując, wyniki rozszerzonego badania bezpieczeństwa pokazują, że losartan był dobrze tolerowany i prowadził do stałego obniżenia białkomoczu bez znaczącej zmiany we współczynniku przesączania kłębkowego (GFR - glomerular filtration rate) powyżej 3 lat.

U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (n=205), enalapril miał liczbowo lepsze działanie na białkomocz w porównaniu z losartanem (-33,0% (95% przedział ufności -47,2;-15,0) w porównaniu z -16,6% (95% przedział ufności -34,9; 6,8)) oraz na współczynnik przesączania kłębkowego GFR (9,4 (95% przedział ufności 0,4; 18,4) w porównaniu z -4,0(95% przedział ufności -13,1; 5,0) ml/min/1,73m^2)).
U pacjentów z nadciśnieniem (n=49) losartan miał liczbowo lepsze działanie na białkomocz (-44,5% (95% przedział ufności -64,8; -12,4) w porównaniu z -39,5% (95% przedział ufności -62,5; -2,2)) oraz na współczynnik przesączania kłębkowego GFR (18,9(95% przedział ufności 5,2; 32,5) w porównaniu z -13,4 (95% przedział ufności -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m^2.

Przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z ustalonym schematem dawkowania, oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność losartanu u dzieci w wieku od 6 miesiąca do 6 lat z nadciśnieniem tętniczym. Wszyscy ze 101 pacjentów zostali przydzieleni losowo do jednej z trzech grup różniących się dawką początkową losartanu: mała dawka wynosiła 0,1 mg/kg mc./dobę (N=33), średnia dawka wynosiła 0,3 mg/kg mc./dobę (N=34) lub duża dawka wynosiła 0,7 mg/kg mc./dobę (N=34). Wśród całej grupy badanych było 27 niemowląt określanych jako dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy. Dawka badanego leku była zwiększana w tygodniach 3., 6. i 9. u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowej wartości ciśnienia tętniczego, jednocześnie nie przekraczając maksymalnej dawki (1,4 mg/kg mc./dobę, ale nie więcej niż 100 mg/dobę) losartanu.

Spośród 99 pacjentów leczonych badanym lekiem, 90 (90,9%) pacjentów włączono do badania stanowiącego przedłużoną obserwację z planem wizyt kontrolnych co 3 miesiące. Średni czas leczenia wynosił 264 dni. Podsumowując, średni spadek ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości wyjściowych był zbliżony we wszystkich grupach (zmiana ciśnienia skurczowego w stosunku do wartości wyjściowej do 3. tygodnia wynosiła -7,3, -7,6, -6,7 mmHg dla pacjentów otrzymujących odpowiednio małe, średnie i duże dawki; spadek ciśnienia rozkurczowego w stosunku do wartości wyjściowej wynosił -8,2, -5,1 i -6,7 mmHg dla pacjentów otrzymujących odpowiednio małe, średnie i duże dawki). Pomimo tego nie stwierdzono istotnego statystycznie zależnego od dawki wpływu na ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe. Losartan nawet w dużych dawkach, takich jak 1,4 mg/kg mc., był dobrze tolerowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci w wieku od 6 miesiaca do 6 lat przez okres 12 tygodni. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania okazał się porównywalny w grupach leczonych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, w wyniku czego powstaje czynny metabolit - kwas karboksylowy i inne nieaktywne metabolity. Dostępność biologiczna losartanu w postaci tabletek wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i 3-4 godzinach.

Dystrybucja
Losartan i jego czynny metabolit w około 99% są wiązane z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry.

Metabolizm
Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu do czynnego metabolitu. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem ^{14}C aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% badanych pacjentów zaobserwowano minimalne przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieaktywne.

Wydalanie
Klirensy osoczowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym około 4% dawki wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu, a około 6% wydalane jest 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 dawki 100 mg raz na dobę ani losartan, ani jego czynny metabolit nie kumulują się w osoczu.

Wydalanie losartanu i jego metabolitów odbywa się z żółcią i z moczem. Po doustnym/dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C około 35%/43% aktywności promieniotwórczej stwierdza się w moczu, a 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 łagodna 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 klirensem 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
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 grupachwiekowych. 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
Mannitol
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hipromeloza 2910/5
Makrogol 6000
Dwutlenek tytanu (E171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30^{o}C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1. Blister z folii Aluminium/Aluminium, pudełko tekturowe, ulotka dla pacjenta.
2. Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium, pudełko tekturowe, ulotka dla pacjenta.

Wielkość opakowania: 30, 60 i 90 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva a.s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Republika Słowacka

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: 15.03.2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.12.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2026