

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasoltan 50 mg, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym, oznakowane „3L”, o średnicy 10 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u pacjentów w wieku ≥ 60 lat), gdy leczenie inhibitorami ACE nie wydaje się 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 $\leq 40\%$, a ich stan powinien być ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.
- W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

U większości pacjentów zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg raz na dobę. Najsilniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 3-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dla niektórych pacjentów może być korzystne zwiększenie dawki do 100 mg losartanu raz na dobę (rano). Produkt leczniczy Rasoltan 50 mg może być stosowany razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1), szczególnie z diuretykami (np. hydrochlorotiazdem).

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat (patrz punkt 5.1). Dostępne

są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci z nadciśnieniem w wieku powyżej jednego miesiąca życia (patrz punkt 5.2).

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

U pacjentów o masie ciała >50 kg zwykle stosowana dawka wynosi 50 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 100 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u dzieci dawek powyżej 1,4 mg/kg mc. (lub ponad 100 mg) na dobę.

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

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

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

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 dobową można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Produkt leczniczy Rasoltan 50 mg może być stosowany razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. diuretykami, lekami blokującymi kanały wapniowe, alfa- lub beta- adrenolitykami i lekami o działaniu ośrodkowym) jak również z insuliną i innymi zwykle stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Niewydolność serca

Zwykle dawka początkowa produktu leczniczego Rasoltan 50 mg u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę na ogół należy stopniowo zwiększać w odstępach jednodobowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę, 100 mg na dobę do dawki maksymalnej 150 mg raz 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 produktu leczniczego Rasoltan 50 mg wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od zmian ciśnienia tętniczego można dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę produktu leczniczego Rasoltan 50 mg do 100 mg raz na dobę.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

U niewielkiej liczby pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (np. u pacjentów leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych), zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów dializowanych

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów dializowanych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek. Brak jest doświadczeń w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też losartan nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 25 mg na dobę, to zazwyczaj nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Tabletki Rasoltan 50 mg należy połknąć, popijając szklanką wody.

Produkt leczniczy Rasoltan 50 mg może być podawany 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 punkt 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Rasoltan 50 mg z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, 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. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni być ściśle monitorowani (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Niedociśnienie objawowe, 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 produktu leczniczego Rasoltan 50 mg lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci w wieku od 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 stosującej losartan niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego też stężenie potasu, jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu, należy ściśle kontrolować, szczególnie ściśle należy obserwować pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensiem kreatyniny od 30 do 50 ml/min.

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

Niewydolność wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne wykazujące 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 należy podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

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

Niewydolność nerek

W następstwie zahamowania 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 pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub uprzednio występującymi zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki; zmiany te zazwyczaj ustępowały po zakończeniu leczenia. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek

Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość 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 przy innych istniejących 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 przebytych przeszczepie nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na podawanie produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych działających przez zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego też nie zaleca się podawania losartanu w postaci tabletek.

Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyń mózgowych

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

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca, z 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 jest wystarczających doświadczeń terapeutycznych w stosowaniu losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i 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 tej grupie pacjentów.

Połączenie losartanu z beta-blokerem powinno być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 5.1).

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

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

Ciąża

Podczas ciąży nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs). 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 AIIRAs uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny są zdecydowanie mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstotliwości występowania stanów niskoreninowych u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie innych substancji, które mogą powodować niedociśnienie jako działanie niepożądane (takie jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna), może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu karboksykwasu.

W badaniach klinicznych 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. Znaczenie kliniczne tych interakcji 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 stosowania innych produktów leczniczych powodujących gromadzenie potasu (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amilorid, triamteren, spironolakton) lub zwiększających stężenie potasu (np. heparyna), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano podobną zależność w odniesieniu do antagonistów receptora 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.

Zastosowanie podwójnej blokady (np. przez dodanie inhibitora ACE do antagonisty receptora angiotensyny II) powinno być ograniczone do indywidualnie określonych przypadków przy ścisłej obserwacji czynności nerek.

Dane z badań klinicznych 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

Stosowanie AIIRAs nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4).
Stosowanie AIIRAs 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. Pomimo, że nie ma kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. 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 losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na leczenie AIIRAs podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności u 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 AIIRAs od drugiego trymestru ciąży zalecane jest badanie ultrasonograficzne czynności nerek oraz czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRAs, należy ściśle obserwować w celu sprawdzenia, czy nie wystąpiło niedociśnienie (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z powodu braku dostępnych informacji dotyczących stosowania losartanu podczas karmienia piersią, losartan nie jest zalecany i preferowane jest wprowadzenie alternatywnego leczenia o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, szczególnie na początku tego leczenia lub podczas zwiększania dawki.

4.8 Działania niepożądane

Losartan został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- w kontrolowanych badaniach klinicznych u >3000 pacjentów dorosłych w wieku od 18 lat z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

- w kontrolowanych badaniach klinicznych u 177 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym
- w kontrolowanych badaniach klinicznych u >9000 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i z przerostem lewej komory (patrz Badanie LIFE, punkt 5.1)
- w kontrolowanych badaniach klinicznych u >7700 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz Badanie ELITE I, ELITE II i HEAAL, punkt 5.1)
- w kontrolowanych badaniach klinicznych u >1500 pacjentów w wieku od 31 lat 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 jest zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($> 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych				Inne
	Nadciśnienie	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca	Przewlekła niewydolność serca	Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek	Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
niedokrwistość			często		częstość nieznana
trombocytopenia					częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					
reakcje nadwrażliwości reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy* oraz zapalenie naczyń **					rzadko
Zaburzenia psychiczne					
depresja					częstość 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					częstość nieznana
zaburzenia smaku					częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy	często	często			

szумы w uszach					częstość nieznana
Zaburzenia serca					
kołatanie serca	niezbyt często				
dławica piersiowa	niezbyt często				
omdlenie			rzadko		
migotanie przedsionków			rzadko		
udar naczyniowy mózgu			rzadko		
Zaburzenia naczyniowe					
niedociśnienie (ortostatyczne) (w tym 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				
zaparcia	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, zwiększenie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy			często		
hiponatremia					częstość nieznana
hipoglikemia				często	

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

** W tym plamica Schönleina-Henocha.

‖ Szczególnie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych.

† Często u pacjentów, którzy otrzymywali 150 mg losartanu zamiast 50 mg losartanu.

‡ W badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, stężenie potasu w surowicy krwi >5,5 mmol/l obserwowano u 9,9% pacjentów stosujących tabletki zawierające losartan i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo.

§ Zwykle ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Następujące dodatkowe zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów otrzymujących losartan niż u pacjentów otrzymujących placebo (częstość nieznana): ból pleców, zakażenia dróg moczowych, objawy grypopodobne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

W wyniku 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 i młodzieży wydaje się być podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów. Dane w populacji pediatrycznej są ograniczone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami, zależnymi od stopnia przedawkowania są: niedociśnienie i tachykardia. Bradykardia może

pojawić się przy pobudzeniu układu przywspółczulnego (nerw błędny).

Leczenie zatrucia

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego oraz rodzaju i nasilenia objawów. Za priorytet należy przyjąć stabilizację układu krążenia. 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: antagonistą receptora angiotensyny II, 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 jej źródła lub drogi syntezy.

Losartan nie wywołuje działania agonistycznego, nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie występują objawy niepożądane związane z działaniem bradykininy.

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II a 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, mają większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znaczne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym 5-6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny z zachowaniem naturalnego rytmu dobowego. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego tuż przed przyjęciem kolejnej dawki stanowiło około 70-80% zmniejszenia ciśnienia obserwowanego po 5-6 godzinach od przyjęcia leku.

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

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

Badanie LIFE

Badanie LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było randomizowanym badaniem przeprowadzonym z użyciem potrójnie ślepej próby i aktywnej kontroli wśród 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat z przerostem lewej komory serca udokumentowanym w badaniu EKG.

Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy przyjmującej 50 mg losartanu raz na dobę lub 50 mg atenololu raz na dobę. Jeżeli nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego (<140/90 mm Hg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, jeżeli zachodziła taka konieczność, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. Gdy było to niezbędne w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub beta-adrenolityków.

Średni czas 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. Stosowanie losartanu doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ($p=0,021$, 95% przedział ufności: 0,77-0,98) wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, w porównaniu ze stosowaniem atenololu. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszyło 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 i zawałów serca nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Rasa

W badaniach LIFE stwierdzono, że pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (np. zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych), a szczególnie 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 RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym o zasięgu światowym, przeprowadzonym z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. 751 pacjentów leczonych było losartanem.

Celem badania było udokumentowanie ochronnego działania losartanu potasowego na nerki, niezależnie od jego korzystnego działania przeciwnadciśnieniowego. Pacjentów z białkomoczem i stężeniem kreatyniny w surowicy krwi wynoszącym 1,3-3,0 mg/dl leczonych w sposób standardowy lekami obniżającymi ciśnienie krwi z wyłączeniem inhibitorów ACE lub antagonistów angiotensyny II, losowo przydzielono do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę (dawkę stopniowo zwiększano w razie potrzeby, aż do uzyskania obniżenia ciśnienia tętniczego krwi) lub do grupy otrzymującej placebo. Badacze zostali poinstruowani, aby w razie potrzeby zwiększać dawkę badanego leku do 100 mg raz na dobę; 72% pacjentów otrzymywało dawkę 100 mg przez większość czasu uczestniczenia w badaniu. Jeżeli było to konieczne, pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać

inne leki przeciwnadciśnieniowe, jako leczenie uzupełniające (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- i beta-adrenolityki, jak również leki o działaniu ośrodkowym). Pacjentów obserwowano przez okres do 4,6 roku (średnio 3,4 roku).

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

Wyniki wykazały, że stosowanie losartanu (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) doprowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego o 16,1% ($p=0,022$). Wykazano również, że stosowanie losartanu związane jest z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia następujących składowych pierwszorzędnego punktu końcowego (każdej z osobna i łącznie): 25,3% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy ($p=0,006$); 28,6% zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek ($p=0,002$); 19,9% zmniejszenie ryzyka dla wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu ($p=0,009$); 21,0% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek ($p=0,01$).

Nie wykazano istotnych różnic w śmiertelności całkowitej pomiędzy obiema grupami.

W badaniu losartan był na ogół dobrze tolerowany, o czym świadczy fakt, że liczba przypadków zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych była podobna jak w grupie otrzymującej placebo.

Badanie HEAAL

Badanie HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z udziałem 3834 pacjentów w wieku od 18 do 98 lat z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA), nietolerujących leczenia inhibitorami ACE. Pacjenci byli randomizowani, w celu otrzymywania losartanu w dawce 50 mg raz na dobę lub losartanu w dawce 150 mg, w oparciu o leczenie konwencjonalne z wyłączeniem inhibitorów ACE.

Pacjenci byli monitorowani przez ponad 4 lata (średnio 4,7 lat). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był złożony punkt końcowy, który obejmował wszystkie 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 dawki 50 mg losartanu (889 przypadków) przyniosło efekt w postaci zmniejszenia ryzyka o 10,1% ($p=0,027$, 95% przedział ufności; 0,82-0,99) w liczbie pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędną złożony punkt końcowy. Głównie było to związane ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca. Leczenie dawką 150 mg losartanu zmniejszyło ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 13,5% w porównaniu 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. Zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie i hiperkaliemia występowały częściej w grupie przyjmującej dawkę 150 mg, niż w grupie przyjmującej 50 mg, ale te zdarzenia niepożądane nie prowadziły do istotnie większej liczby przypadków zaprzestania leczenia w grupie 150 mg.

Badania ELITE I i II

W badaniu ELITE, trwającym 48 tygodni, przeprowadzonym wśród 722 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w pierwszorzędnym punkcie końcowym, jakim były długotrwałe 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 II porównano losartan w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, stopniowo zwiększana do 25 mg i 50 mg raz na dobę) z kaptoprylem w dawce 50 mg trzy razy

na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, stopniowo zwiększana do 25 mg i 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędownym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita. W tym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) obserwowano przez prawie dwa lata (średnio 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan skuteczniej zmniejsza śmiertelność całkowitą niż kaptopryl. Pierwszorzędowny punkt końcowy nie wykazał statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zmniejszeniu 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, gdyż znacznie rzadziej występowały przypadki przerwania terapii z powodu działań niepożądanych oraz znacznie rzadziej występował kaszel.

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

Badania ONTARGET, VA NEPHRON-D i ALTITUDE

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 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

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 dzieci 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 mg; 25 mg lub 50 mg losartanu na dobę, a pacjenci o masie ciała >50 kg otrzymywali 5 mg, 50 mg lub 100 mg losartanu na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia losartan podawany jeden raz na dobę zmniejszył ciśnienie krwi w zależności od dawki.

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

U dzieci z nadciśnieniem (N=60) i prawidłowym ciśnieniem tętniczym (N=246) z białkomoczem, wpływ losartanu na białkomocz oceniono w 12-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo i aktywnym kontrolowanym (amlodypina). Białkomocz zdefiniowano jako stosunek zawartości białka do kreatyniny w moczu na poziomie $\geq 0,3$. Pacjenci z nadciśnieniem (w wieku od 6 do 18 lat) zostali randomizowani do otrzymywania losartanu (n=30) lub amlodypiny (n=30). Pacjenci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 18 lat) zostali randomizowani do otrzymywania losartanu (n=122) lub placebo (n=124). Losartan podawano w dawkach od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do dawki maksymalnej 100 mg na dobę). Amlodypinę podawano w dawkach od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do dawki maksymalnej 5 mg na dobę).

Ogólnie, po 12 tygodniach leczenia, u pacjentów otrzymujących losartan wystąpiło statystycznie istotne obniżenie białkomoczu o 36% względem stanu wyjściowego w porównaniu z 1% zwiększeniem w grupie placebo/amlodypiny ($p \leq 0,001$). U pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących losartan doświadczyli zmniejszenia białkomoczu o -41,5% (95% przedział ufności -29,9; 51,1) względem stanu wyjściowego w porównaniu do +2,4% (95% przedział ufności -22,2; 14,1) w grupie amlodypiny. Spadek skurczowego ciśnienia krwi oraz rozkurczowego ciśnienia krwi był większy w grupie losartanu (-5,5/-3,8 mmHg) w porównaniu z grupą amlodypiny (-0,1/+0,8 mmHg). U dzieci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, zaobserwowano niewielki spadek ciśnienia krwi w grupie losartanu (-3,7/-3,4 mmHg) w porównaniu do placebo. Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy zmniejszeniem białkomoczu a ciśnieniem krwi, jednakże możliwe jest, że spadek ciśnienia krwi był częściowo odpowiedzialny za zmniejszenie białkomoczu w grupie pacjentów leczonych losartanem.

Długoterminowe działanie losartanu u dzieci z białkomoczem badano przez okres do 3 lat w otwartej fazie przedłużenia tego samego badania prowadzonego metodą otwartej próby w celu oceny bezpieczeństwa, do którego zostali zaproszeni wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie podstawowe. W fazie przedłużenia uczestniczyło 268 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji do grupy przyjmującej losartan (N=134) lub enalapryl (N=134), a 109 pacjentów było monitorowanych przez okres ≥ 3 lat (na podstawie predefiniowanego punktu zakończenia przez >100 pacjentów, którzy ukończyli 3-letni okres obserwacji w fazie przedłużenia badania). Zakresy dawek losartanu i enalaprylu, podawanych według uznania badacza, wynosiły odpowiednio od 0,30 do 4,42 mg/kg na dobę oraz 0,02 do 1,13 mg/kg na dobę. U większości pacjentów w fazie przedłużenia badania nie zostały przekroczone maksymalne dawki dobowe 50 mg dla pacjentów o masie ciała <50 kg i 100 mg > 50 kg.

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

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 potasowego wynosi około 33%. Maksymalne stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w surowicy występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3-4 godzinach.

Dystrybucja

Zarówno losartan jak i jego czynny metabolit są w $\geq 99\%$ związane z białkami osocza, głównie z albuminami. 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 znakowanego węglem ^{14}C , aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% badanych stwierdzono małe przekształcenie losartanu w czynny metabolit. Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

Wydalenie

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi 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 wydalane w moczu w postaci niezmięnionej, a około 6% dawki jest wydalane 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 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.

Losartan ani jego czynny metabolit nie mogą być usunięte 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 mc. (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 przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz kancerogenności 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 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:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Powidon K-30

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 6

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 210 tabletek powlekanych.

Opakowanie szpitalne: 280 tabletek powlekanych.

Pojemnik HDPE z zamknięciem LDPE.

Wielkości opakowań: 100, 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 14059

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

30.07.2007/15.09.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO