

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losarlic, 12,5 mg, tabletki powlekane

Losarlic, 50 mg, tabletki powlekane

Losarlic, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Losarlic, 12,5 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg losartanu potasowego.

Losarlic, 50 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego.

Losarlic, 100 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Losarlic, 12,5 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 25,27 mg laktozy jednowodnej.

Losarlic, 50 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 25,50 mg laktozy jednowodnej.

Losarlic, 100 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 51 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Losarlic, 12,5 mg:

Okrągłe, niebieskie tabletki powlekane

Losarlic, 50 mg:

Okrągłe, białe tabletki powlekane.

Losarlic, 100 mg:

Okrągłe, białe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u pacjentów w wieku ≥ 60 lat), gdy leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) nie jest odpowiednie z powodu

występowania niezgodności, zwłaszcza kaszlu, lub przeciwwskazań. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany podczas stosowania inhibitora ACE, nie należy zmieniać leczenia na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić $\leq 40\%$, a ich stan powinien być ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.

- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w badaniu EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki zawierające losartan należy połykać, popijając szklanką wody. Losarlic można przyjmować niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie tętnicze

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).

Losarlic można stosować wraz z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza moczopędnymi (np. hydrochlorotiazidem).

Nadciśnienie tętnicze u dzieci

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

U pacjentów, którzy mogą połykać tabletki, zalecana dawka to 25 mg raz na dobę dla pacjentów o masie ciała od > 20 do < 50 kg. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 50 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosować zgodnie z uzyskaną zmianą wartości ciśnienia tętniczego krwi.

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

Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci poniżej 6. roku życia z powodu ograniczonej liczby dostępnych danych dla tych grup pacjentów.

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi < 30 ml/min/1,73 m² (patrz także punkt 4.4).

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

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

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększać do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Losarlic można przyjmować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, lekami blokującymi kanały wapniowe, alfa i beta-blokerami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną i innymi często

stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonylomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Niewydolność serca

Zwykle stosowana dawka początkowa leku Losarlic u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę na ogół zwiększa się stopniowo w odstępach tygodniowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę) aż do osiągnięcia zwykle stosowanej dawki podtrzymującej, wynoszącej 50 mg raz na dobę, jeśli jest ona tolerowana przez pacjenta.

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

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg leku Losarlic raz na dobę. W zależności od uzyskanej zmiany ciśnienia tętniczego należy dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i/lub zwiększyć dawkę leku Losarlic do 100 mg raz na dobę.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową:

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddanych hemodializie:

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami wątroby w wywiadzie ze względu na brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Losartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

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

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

Zaburzenia 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 w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dlatego też należy ściśle kontrolować stężenie potasu i klirens kreatyniny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca oraz klirens kreatyniny wynoszącym od 30 do 50 ml/min.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie ze względu na brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności nerek

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna, zaobserwowano 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 leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, zaobserwowano również zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku. Należy zachować ostrożność w stosowaniu losartanu u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki.

Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia losartanem należy regularnie kontrolować czynność nerek, ponieważ może się ona pogarszać.

Dotyczy to zwłaszcza przypadków, w których losartan podawany jest przy istniejących innych zaburzeniach (gorączka, odwodnienie) mogących wpływać na czynność nerek.

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

Przeszczep nerki

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyń mózgowych

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

Niewydolność serca

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

Brak jest 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 należy zachować ostrożność w stosowaniu losartanu u tych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia losartanem i beta-blokerami (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.

Substancje pomocnicze

Niniejszy produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie hipotensyjne, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie losartanem 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).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie obniżają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania niskiego 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 powodującymi niedociśnienie jako działanie niepożądane (takie 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 karboksykwasy. 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 zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi o 40%. Kliniczne znaczenie tego

działania nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

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

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE zaobserwowano 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 leczenie skojarzone 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.

Podwójna blokada (np. przez dodanie inhibitora ACE do antagonisty receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do pojedynczych przypadków wraz ze ścisłą obserwacją czynności nerek. Niektóre badania wykazały, że u pacjentów ze stwierdzoną miażdżycą naczyń krwionośnych, niewydolnością serca lub cukrzycą z uszkodzeniem zakończeń nerwowych, podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron jest kojarzona z większą częstotliwością wystąpienia hipotensji, omdleń, hiperkaliemii oraz zmian w czynności nerek (w tym ostrą niewydolnością nerek) w porównaniu do stosowania pojedynczego leku układu renina-angiotensyna-aldosteron.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania losartanu podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie losartanu jest przeciwwskazane podczas 2. i 3. trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż nie ma kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. AIIRA), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie

ciąży, chyba że dalsze leczenie AIIRA uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Według badań ekspozycja na leczenie AIIRA podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji na losartan od drugiego trymestru ciąży zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek i czaszki.

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

Laktacja

Nie wiadomo, czy losartan przenika do mleka kobiecego, dlatego też przyjmowanie losartanu nie jest zalecane u kobiet w ciąży. W takim przypadku należy zamienić terapię na alternatywne metody leczenia, dla których ustalony jest większy profil bezpieczeństwa stosowania w czasie karmienia piersią, w szczególności noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Losartan został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- w kontrolowanych badaniach klinicznych, z udziałem > 3000 pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i starszych, dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego,
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 177 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym,
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem > 9000 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem >7700 pacjentów dorosłych z niewydolnością serca
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem > 1500 pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem

W tych badaniach klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy.

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

Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 3300 pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i starszych z zastosowaniem losartanu, dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów narządowych	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	często
	bezsenna, ból głowy, zaburzenia snu	niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca, dusznica bolesna	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	objawowe niedociśnienie tętnicze (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznacyniową, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych), hipotonia ortostatyczna zależna od dawki, wysypka	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, zaparcie	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie, obrzęk	niezbyt często
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia	często
	zwiększenie aminotransferazy alaninowej (ALT)*	rzadko

* zwykle ustępujące po odstawieniu leku

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat u pacjentów z przerostem lewej komory serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów narządowych	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie	często

Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z niewydolnością serca (patrz badania ELITE I, ELITE II i HEAAL, punkt 5.1) zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów narządowych	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często
	ból głowy	niezbyt często
	parestezja	rzadko
Zaburzenia serca	omdlenia, migotanie przedsionków, incydent mózgowo-naczyniowy	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	hipotonia, w tym hipotonia ortostatyczna	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	anemia	często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dusznność, kaszel	niezbyt często

Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka, świąd, wysypka	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie	niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia	niezbyt często *
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	upośledzenie czynności nerek, niewydolność nerek	często

* częste u pacjentów przyjmujących 150 mg losartanu zamiast 50 mg losartanu

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 1513 pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (badanie RENAAL, patrz punkt 5.1) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem, które zgłaszano dla losartanu, były:

Klasyfikacja narządowych układów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często
Zaburzenia naczyniowe	hipotonia	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie	często
Badania diagnostyczne	hipoglikemia, hiperkaliemia*	często

*W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, Hiperkaliemię $>5,5$ mmol/l zaobserwowano u 9,9% pacjentów leczonych losartanem i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo.

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

Klasyfikacja narządowych układów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	anemia	nieznana
Zaburzenia serca	omdlenia, kołatanie serca	nieznana
Zaburzenia naczyniowe	hipotonia ortostatyczna	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	ból pleców	nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	infekcje dróg moczowych	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne	nieznana

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja narządowych układów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	anemia, małopłytkowość	nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	szумы uszne	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, 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; zapalenie naczyń, w tym choroba Schönleina-Henocha	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	migrena	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	kaszel	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie trzustki	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby	rzadko
	zaburzenia czynności wątroby	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka, świąd, wysypka, fotowrażliwość	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	mialgia, artralgia, rabdomioliza	nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	problemy z erekcją/impotencja	nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja	nieznana
Badania diagnostyczne	hiponatremia	nieznana

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

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

Dzieci

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

4.9 Przedawkowanie

Dostępnych jest niewiele danych dotyczących przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami, w zależności od stopnia przedawkowania, są: hipotonia i tachykardia. Możliwa jest bradykardia ze względu na stymulację przywspółczulną (z nerwu błędnego).

Leczenie zatrucia

W przypadku niedociśnienia objawowego należy wdrożyć leczenie wspomagające. Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsza jest stabilizacja układu krążenia. Po przyjęciu doustnym wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta i w razie konieczności należy je wyrównać.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści 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 fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy.

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

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie aktywności reninowej osocza prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak pomimo tego zwiększenia działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II. Po zakończeniu leczenia losartanem wartości PRA i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu trzech dni do wartości początkowych.

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

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znaczne 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 randomizowanym, 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 badaniu 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-blokerów.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem doprowadziło do zmniejszenia ryzyka o 13% ($p = 0,021$, 95-procentowy przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ($p = 0,001$, 95-procentowy przedział ufności 0,63-0,89). Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniła się znacząco.

Rasa

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

Badanie RENAAL

Badanie o nazwie RENAAL (ang. Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. 751 pacjentów leczonych było losartanem. Celem badania było wykazanie ochronnego działania leku Losarlic 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-blokery 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).

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

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) wiązało się z 16,1-procentowym zmniejszeniem ryzyka ($p=0,022$) wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego. Jeśli chodzi o wymienione poniżej indywidualne i połączone składowe pierwszorzędnego punktu końcowego, wyniki wykazały także istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej losartanem: zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 25,3% ($p = 0,006$); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ($p = 0,002$), zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ($p = 0,009$), zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p = 0,01$).

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.

Badania ELITE I i ELITE II

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

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

W 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. Pierwszorzędnym punktem końcowym 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-blokery na początku badania.

Nadciśnienie u dzieci

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Okolo 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcana w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem ¹⁴C, aktywność promieniotwórcza w osoczu jest związana głównie z losartanem i jego

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

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

Eliminacja

Klirensy z osocza losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej, 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 ma znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym/dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem ¹⁴C około 35%/43% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, a 58%/50% w kale.

Charakterystyka leku w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różni 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.

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 0,54–0,77 mg/kg (średnie dawki).

Uzyskane wyniki wskazują, że losartan przekształcany jest do czynnego metabolitu we wszystkich grupach wiekowych. Wyniki wskazują, że parametry farmakokinetyczne losartanu po podaniu doustnym są zasadniczo 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 dziećmi w wieku nastoletnim. 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 (uszkodzenia błony śluzowej, owrzodzenia, 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

Każda tabletki zawiera następujące substancje pomocnicze:
laktoza jednowodna, skrobia żelowana kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian, hydroksypropylceluloza, hydroksypropylometyloceluloza.

Losarlic zawiera potas w następujących ilościach: tabletki o mocy 12,5 mg - 1,06 mg (0,027 mEq), tabletki o mocy 50 mg - 4,24 mg (0,108 mEq) i tabletki o mocy 100 mg - 8,48 mg (0,216 mEq).

Losarlic o mocy 12,5 mg zawiera również tytanu dwutlenek (E171), błękit brylantowy FCF (E133).

Losarlic o mocy 50 mg zawiera również tytanu dwutlenek (E171).

Losarlic o mocy 100 mg zawiera również tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

12,5 mg: 18 miesięcy

50mg, 100 mg: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Losarlic, 12,5 mg - 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 210 lub 280 tabletek.

Losarlic, 50 mg - 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 210 lub 280 tabletek.

Losarlic, 100 mg - 7, 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 210 lub 280 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LICONSA
Liberación Controlada
de Sustancias Activas, S.A.
Gran Via Carlos III 98
08028 Barcelona
Hiszpania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO