

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losartan Bluefish, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Biała, owalna, dwuwypukła tabletki powlekana z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

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 dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, gdy leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) uzna się za nieodpowiednie z powodu działań niepożądanych, *zwłaszcza kaszlu*, lub przeciwwskazań. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany inhibitorem ACE, nie należy zmieniać leczenia na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić $\leq 40\%$, a stan pacjenta powinien być ustabilizowany podczas leczenia zgodnego ze standardami dla przewlekłej niewydolności serca.
- W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone

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

Dla pacjentów o masie ciała > 20 kg do < 50 kg, którzy potrafią połykać tabletki, zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 50 mg raz na dobę. Dawkowanie powinno być uzależnione od efektu hipotensyjnego.

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 kłębkowego wynosi < 30 ml/min/1,73 m² (patrz też punkt 4.4).

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

Pacjenci z 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 zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, lekami blokującymi kanały wapniowe, alfa lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną i innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Niewydolność serca

Zwykle dawka początkowa losartanu u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę zazwyczaj 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 maksymalnej dawki wynoszącej 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 losartanu wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności efektu hipotensyjnego można dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę losartanu do 100 mg raz na dobę.

Szczególne populacje

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych zmiana początkowej dawki nie jest konieczna.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi

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

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg, jednak zmiana dawkowania u osób w wieku podeszłym nie jest zazwyczaj konieczna.

Sposób podawania

Tabletki produktu Losartan Bluefish należy połykać popijając szklanką wody.

Tabletki produktu Losartan Bluefish można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

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.
- Jednoczesne stosowanie produktu Losartan Bluefish z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed 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 produkt leczniczy Losartan Bluefish niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego też stężenie potasu jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu należy ściśle kontrolować. Pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny 30-50 ml/min należy obserwować szczególnie starannie.

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

Zaburzenia czynności wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też, takim pacjentom nie wolno podawać losartanu (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika w krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki; zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki.

Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

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

Podczas leczenia losartanem należy regularnie kontrolować czynność nerek, ponieważ może ona ulec pogorszeniu. Może się to zdarzyć szczególnie wówczas, gdy losartan potasowy podawany jest pacjentom z innymi schorzeniami (gorączka, odwodnienie) mogącymi zaburzać czynność nerek.

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

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

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

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca niezależnie od stanu czynnościowego nerek istnieje - tak jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna- ryzyko ciężkiego niedociśnienia i (często ostrej) niewydolności nerek.

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

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

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, dla których ustalony jest profil 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 leczenie innymi lekami (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inne leki z grupy antagonistów angiotensyny, zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania nadciśnienia niskoreninowego w populacji osób rasy czarnej.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie z innymi lekami, które mogą spowodować niedociśnienie jako działanie niepożądane (takimi, jak trójpierścieniowe 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) zmniejszył stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

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

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano podobną zależność w odniesieniu do antagonistów receptora 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 zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększać stężenie 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 kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w trakcie jej trwania.

Dane uzyskane w badaniu klinicznym wykazały, 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 działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego produktu działającego na RAAS (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktacja

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 wpływu teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin II Receptor Inhibitors AIIIRA*), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, 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 inhibitorem receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zmniejszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3).

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

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

Karmienie piersią

Ze względu na brak informacji dotyczących stosowania losartanu w trakcie karmienia piersią nie zaleca się stosowania losartanu. W okresie karmienia piersią należy stosować leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Losartan został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej zdefiniowano 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, z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
	senność, ból głowy, zaburzenia snu	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca, dławica piersiowa	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	objawowe niedociśnienie (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych), niedociśnienie ortostatyczne zależne 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 aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*	Rzadko

*zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną u 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat, z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia	Często

	błędnikowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie/zmęczenie	Często

Przewlekła niewydolność serca

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badanie ELITE, ELITE II i badanie HEAAL, punkt 5.1), zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układowo- -narządowa	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego,	często
	ból głowy	Niezbyt często
	parestezje	Rzadko
Zaburzenia serca	omdlenie, migotanie przedsionków, udar naczyniowy mózgu	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność 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, zwiększenie stężeń kreatyniny i potasu w surowicy krwi	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek niewydolność nerek	Często

* często u pacjentów, którzy otrzymywali 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 następujące:

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie tętnicze	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 obserwowano u 9,9% pacjentów leczonych tabletkami zawierającymi losartan i u 3,4% pacjentów leczonych placebo

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

Klasyfikacja układowo - narządowa	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	Nieznana
Zaburzenia serca	omdlenie, kołatanie serca	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zakażenia 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 układowo - narządowa	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, małopłytkowość	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	szum uszny	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność 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 krwionośnych, w tym plamica Schoenleina-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, nadwrażliwość na światło	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni, ból stawów, rabdomioliza	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji/impotencja	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja	Nieznana
Badania diagnostyczne	hiponatremia	Nieznana

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dostępność danych odnoszących się do przedawkowania u ludzi jest ograniczona. Najbardziej prawdopodobnymi objawami będą niedociśnienie tętnicze oraz tachykardia. Bradykardia może pojawić się przy pobudzeniu układu przywspółczulnego (nerw błędny).

Leczenie zatrucia

Jeśli pojawi się objawowe niedociśnienie tętnicze, należy zastosować leczenie wspomagające. Postępowanie zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego oraz rodzaju i nasilenia objawów. W pierwszej kolejności należy uzyskać stabilizację 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 czynnych metabolitów nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II,
kod ATC: C09CA01

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Podczas podawania losartanu dochodzi do zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny co powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA) (ang. *Plasma Renin Activity*). Zwiększenie aktywności reninowej osocza prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak pomimo tego, 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 istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

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

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

Badanie LIFE

Badanie o nazwie LIFE (ang. Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy stosującej raz na dobę atenolol w dawce 50 mg. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (<140/90 mmHg), w pierwszej kolejności dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy beta-adrenolityków. Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

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

Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

Rasa

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

Badanie RENAAL

Badanie o nazwie RENAAL (ang. Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem

tętnicznym lub bez. Losartanem leczonych było 751 pacjentów. Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasu na nerki, wykraczającego poza i ponad korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. Pacjenci z białkomoczem, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,3-3,0 mg/dl, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę, dostosowywanej w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego lub do grupy otrzymującej placebo i mogli także stosować konwencjonalne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Badaczy poinstruowano, aby zwiększali stopniowo dawkę leku, do dawki 100 mg raz na dobę, w zależności od potrzeb; 72% pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg raz na dobę przez większą część trwania obserwacji. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby. Pacjenci byli obserwowani przez około 4,6 roku (średnio przez 3,4 roku). 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.

Wykazano, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) wiązało się z 16,1% zmniejszeniem ryzyka ($p=0,22$) wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego. W odniesieniu do wymienionych poniżej pojedynczych i połączonych składowych pierwszorzędnego punktu końcowego, stwierdzono także istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej losartanem: zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 25,3% ($p=0,006$); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ($p=0,002$), zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ($p=0,009$), zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p=0,01$).

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

Badanie HEAAL

Badanie HEAAL (ang. Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) było badaniem klinicznym z grupą kontrolną, prowadzonym na całym świecie, w którym uczestniczyło 3 834 pacjentów w wieku 18 do 98 lat z niewydolnością serca (klasa NYHA II-IV) i nietolerancją leczenia inhibitorami ACE. Pacjenci byli wybierani losowo, w celu otrzymania dawki 50 mg losartanu lub dawki 150 mg losartanu raz na dobę, po terapii konwencjonalnej z wyłączeniem inhibitorów ACE.

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

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

Badania ELITE I i ELITE II

W badaniu ELITE, trwającym 48 tygodni, przeprowadzonym w grupie 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w pierwszorzędownym punkcie końcowym, jakim była zmiana czynności nerek podczas długotrwałej obserwacji 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). Pierwszorzędownym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita.

W badaniu tym 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. Pierwszorzędowny punkt końcowy nie różnił się statystycznie znamiennej 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, czego dowodem była znacznie mniejsza liczba przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz znacznie mniejsza częstość występowania kaszlu.

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

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

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistaartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET przeprowadzono z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 z towarzyszącym, potwierdzonym uszkodzeniem narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D przeprowadzono z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały 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, 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) zaprojektowano w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń

niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie u dzieci

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 dzieci z nadciśnieniem, w wieku 6 do 16 lat, z masą ciała > 20 kg i szybkością przesączania kłębkowego > 30 ml/min/1,73 m² 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.

Stwierdzono zależną od dawki reakcję na lek. Był on bardzo wyraźny 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 jednakowej skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego. Wyniki te potwierdzono podczas II okresu badania, kiedy po trzech tygodniach leczenia, losowo dobrani pacjenci kontynuowali stosowanie losartanu lub placebo. Wzrost ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo, był największy w grupie przyjmującej średnią dawkę (6,70 mm Hg średnia dawka vs. 5,38 mmHg duża dawka). Wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi był taki sam zarówno u pacjentów otrzymujących placebo jak i u tych, w dalszym ciągu stosujących losartan w najniższej dawce, co sugeruje, że najmniejsza dawka stosowana w każdej grupie nie miała znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego.

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu, kwas 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 do 4 godzin.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalenie

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 niezmięnionej, a około 6% dawki jest wydalane w moczu w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa dla dawek doustnych do 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 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.

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

Farmakokinetyka u dzieci

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

Uzyskane wyniki wskazują, że losartan przekształcany jest do czynnego metabolitu we wszystkich grupach wiekowych. Wyniki wskazują, że parametry farmakokinetyczne losartanu po podaniu doustnym są zbliżone u niemowląt i małych dzieci, 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/małych dzieci 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 spadek wskaźników morfologii krwi (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Tak jak w przypadku innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, losartan wykazuje szkodliwe działanie na płód w późniejszym okresie rozwoju, co jest przyczyną jego obumarcia lub deformacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu stearylofumarat
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Makrogolu stearynian
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 28, 56, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja

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

Pozwolenie Nr: 16333

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

18.01.2010/12.08.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.01.2017