

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZEPREZ, 50 mg, tabletki powlekane
ZEPREZ, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ZEPREZ, 50 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletki powlekana zawiera 35,10 mg laktozy jednowodnej.

ZEPREZ, 100 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletki powlekana zawiera 70,20 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. Średnica tabletki wynosi około 8,0 mm.

Tabletki można podzielić na dwie równe dawki.

ZEPREZ, 100 mg, tabletki powlekane:
Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane ze skrzyżowaną linią podziału po jednej stronie. Linia podziału jedynie ułatwia przełamanie tabletki w celu ułatwienia jej połknięcia, natomiast nie umożliwia podziału tabletki na dwie równe dawki. Średnica tabletki wynosi około 10,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u dorosłych pacjentów), gdy leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) nie jest właściwe z powodu występowania złej tolerancji, 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 kliniczny powinien być ustabilizowany podczas leczenia zgodnego ze standardami dla przewlekłej niewydolności serca.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca u większości pacjentów wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 3-6 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. hydrochlorotiazidem).

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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia, alfa- lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną i innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonylomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Niewydolność serca

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę na ogół należy stopniowo zwiększać w odstępach jednodobowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę, 100 mg na dobę, do maksymalnej dawki wynoszącej 150 mg raz na dobę), jeśli jest ona tolerowana przez pacjenta.

Produkt leczniczy Zeprez nie jest dostępny w tabletkach o mocy wymaganej do zastosowania zalecanej dawki początkowej u pacjentów z niewydolnością serca. W przypadku dawek, których nie można uzyskać za pomocą tego leku, należy zastosować inne produkty lecznicze zawierające losartan potasowy.

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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego, 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 wewnątrznaczyniową

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

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

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci w wieku powyżej jednego miesiąca życia z nadciśnieniem tetniczym (patrz punkt 5.2).

U pacjentów o masie ciała > 20 kg do < 50 kg, którzy potrafią połykać tabletki, zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 50 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosować zgodnie z uzyskanymi wartościami ciśnienia tętniczego.

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

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

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

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

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, diety z ograniczenia soli, biegunki lub wymiotów może

wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem losartanu lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie stosującej losartan niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego też należy ściśle kontrolować stężenie potasu w osoczu oraz klirens kreatyniny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny wynoszącym 30 do 50 ml/min.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też nie wolno podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności nerek

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek (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 obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika w krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki; te zaburzenia czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leczenia. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki.

Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

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

Podczas leczenia losartanem należy regularnie kontrolować czynność nerek, ponieważ może się pogarszać. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy losartan podawany jest w obecności innych zaburzeń (gorączka, odwodnienie), mogących wpływać na czynność nerek.

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

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Choroba wieńcowa i zaburzenia naczyniowo-mózgowe

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

Niewydolność serca

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

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

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu

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

Substancje pomocnicze

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

Ciąża

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

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny znacznie słabiej obniżają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania małej aktywności reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie innych substancji, mogących powodować niedociśnienie, jako działanie niepożądane (takich jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpowietrzne, baklofen i amifostyna), może zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu karboksykwasu. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejszał stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Takich różnic stężenia nie odnotowano 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 leków, które zatrzymują potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloridu, triamterenu, spironolaktonu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas może dochodzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężania litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano podobną zależność w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II. Stosując jednocześnie lit i losartan należy zachować ostrożność. Jeżeli przyjmowanie obu leków jest konieczne, zalecane jest kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi podczas leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych) oraz nieselektywnych NLPZ, może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwość ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w trakcie leczenia.

Stosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. dodanie inhibitora ACE do antagonisty receptora angiotensyny II) należy ograniczyć do indywidualnie określonych przypadków oraz uważnie monitorować czynność nerek. W części badań wykazano, że u pacjentów z miażdżycą, niewydolnością nerek lub cukrzycą z powikłaniami narządowymi stosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia, omdleń, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu do stosowania pojedynczego leku wpływającego na układ 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 w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

Narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje u człowieka toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeśli narażenie na losartan wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek.

Noworodki, których matki przyjmowały losartan należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ponieważ brak danych na temat stosowania losartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Zaleca się stosowanie innych produktów, o lepszym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie losartanu oceniano w następujących badaniach klinicznych:

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej 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 ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych według wskazania do stosowania				Inne
	Nadciśnienie tętnicze	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca	Przewlekła niewydolność serca	Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek	
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>					
niedokrwistość			często		częstość nieznana
małopłytkowość					częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>					
reakcje nadwrażliwości					rzadko

reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy * oraz zapalenie naczyń krwionośnych**					
Zaburzenia psychiczne					
depresja					częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego					
zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często	często	często	często	
senność	niezbyt często				
ból głowy	niezbyt często		niezbyt często		
zaburzenia snu	niezbyt często				
parestezja			rzadko		
migrena					częstość nieznana
zaburzenia smaku					częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	często	często			
szum uszny					częstość nieznana
Zaburzenia serca					
kołatanie serca	niezbyt często				
dławica piersiowa	niezbyt często				
omdlenie			rzadko		
migotanie przedsionków			rzadko		
incydent naczyniowo-mózgowy			rzadko		
Zaburzenia naczyniowe					
niedociśnienie (ortostatyczne) (w tym objawy ortostatyczne zależne od dawki) ^{ll}	niezbyt często		często	często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
duszność			niezbyt często		
kaszel			niezbyt często		częstość nieznana

Zaburzenia żołądka i jelit					
ból brzucha	niezbyt często				
zaparcie	niezbyt często				
biegunka			niezbyt często		częstość nieznana
nudności			niezbyt często		
wymioty			niezbyt często		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
zapalenie trzustki					częstość nieznana
zapalenie wątroby					rzadko
zaburzenia czynności wątroby					częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
pokrzywka			niezbyt często		częstość nieznana
świąd			niezbyt często		częstość nieznana
wysypka	niezbyt często		niezbyt często		częstość nieznana
nadwrażliwość na światło					częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
ból mięśni					częstość nieznana
ból stawów					częstość nieznana
rabdomioliza					częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
zaburzenia czynności nerek			często		
niewydolność nerek			często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
zaburzenia erekcji/ impotencja					częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
osłabienie	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
zmęczenie	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
obrzęk	niezbyt często				
złe samopoczucie					częstość nieznana
Badania diagnostyczne					
hiperkaliemia	często		niezbyt	często [‡]	

			często †		
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) [§]	rzadko				
zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy krwi			często		
hiponatremia					częstość nieznana
hipoglikemia				często	

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

**W tym plamica Schoenleina-Henocha

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

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

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

§Zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia.

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych :

W następstwie hamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka; te zmiany czynności nerek mogą 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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania to niedociśnienie i tachykardia. W wyniku pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego) może wystąpić bradykardia.

Leczenie zatrucia

W przypadku wystąpienia niedociśnienia należy wdrożyć leczenie objawowe. Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów. W pierwszej kolejności należy uzyskać stabilizację układu krążenia. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie odpowiedniej dawki węgla aktywnego. Następnie, należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności należy je wyrównać. Ani losartanu ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie, antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II, substancja 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 obecnymi 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 ACE (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 (ARO). Zwiększenie ARO 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 ARO i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu trzech dni do wartości wyjściowych.

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 aktywny niż losartan, porównując takie same 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 istotne statystycznie obniżenie 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 tętniczym nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego (brak efektu „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu nie miało istotnego klinicznie wpływu na częstość pracy serca.

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

Badanie LIFE

Badanie o nazwie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym 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 mm Hg), 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 lub beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

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

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 tętniczym i przerostem lewej komory serca.

Badanie RENAAL

Badanie o akronimie RENAAL (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 z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Losartanem leczonych było 751 pacjentów. Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasowego na nerki, wykraczającego poza i ponad korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego. 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. Dozwolone było także stosowanie konwencjonalnych leków przeciwnadciśnieniowych, 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 czasu trwania obserwacji. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, antagoniści wapnia, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby. Pacjenci byli obserwowani przez około 4,6 roku (średnio przez 3,4 roku). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był złożonym punktem końcowym i obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, schyłkową niewydolność nerek (konieczność dializoterapii lub przeszczepienia) 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, 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% ($p=0,010$).

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

Badanie HEAAL

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

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

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem w dawce 150 mg (828 przypadków), w porównaniu ze stosowaniem losartanu w dawce 50 mg (889 przypadków), wiązało się z 10,1% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia 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 istotnie częstszego przerywania

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 długoterminowa zmiana 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, następnie 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. Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w pierwszorzędownym punkcie końcowym 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 częstość 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 jako leczenie podstawowe.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie u dzieci i młodzieży

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 dzieci w wieku 6 do 16 lat, z nadciśnieniem tętniczym, z masą ciała > 20 kg i współczynnikiem 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.

Stwierdzono zależną od dawki reakcję na lek. Była ona bardzo wyraźna w grupie przyjmującej małą dawkę w porównaniu z grupą przyjmującą średnią dawkę (okres I: -6,2 mm Hg vs. -11,65 mm Hg), lecz była słabsza, gdy porównywano grupę przyjmującą średnią dawkę z grupą przyjmującą dużą dawkę (okres I: -11,65 mm Hg vs. -12,21 mm Hg). Najmniejsze dawki, których dotyczyło badanie - 2,5 mg i 5 mg, odpowiadające średniej dobowej dawce 0,07 mg/kg nie wykazały jednak wyraźnego działania przeciwnadciśnieniowego.

Wyniki te potwierdzono podczas II okresu badania, kiedy po trzech tygodniach leczenia, losowo dobrani pacjenci kontynuowali stosowanie losartanu lub placebo. Różnica w zwiększeniu ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo była największa w grupie przyjmującej średnią dawkę (6,70 mm Hg dla średniej dawki vs. 5,38 mm Hg dla dużej dawki). Zwiększenie ciśnienia rozkurczowego, mierzonego podczas najmniejszego stężenia losartanu, było takie samo zarówno u pacjentów otrzymujących placebo, jak i u osób w dalszym ciągu stosujących losartan w najmniejszej dawce, ponownie sugerując, że najmniejsza dawka stosowana w każdej grupie nie miała znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego.

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

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo i substancją czynną (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 w moczu do kreatyniny wynoszący $\geq 0,3$. Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 18 lat) wybrano losowo do grup przyjmujących losartan (n=30) albo amlodypinę (n=30). Pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku życia do 18 lat) wybrano losowo do grup przyjmujących losartan (n=122) albo placebo (n=124). Losartan podawano w dawkach od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do dawki maksymalnej 100 mg/dobę). Amlodypinę podawano w dawkach od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do dawki maksymalnej 5 mg/dobę).

Ogólnie, po 12 tygodniach leczenia u pacjentów przyjmujących losartan wystąpiło statystycznie istotne zmniejszenie białkomoczu w odniesieniu do wartości początkowych, 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 zmniejszenie 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.

Długotrwałe skutki stosowania losartanu u dzieci z białkomoczem były badane przez okres do 3 lat w przedłużonej otwartej fazie tego samego badania, do którego zaproszono wszystkich pacjentów kończących 12 tygodniowe badanie podstawowe. Do przedłużonej otwartej fazy tego badania przystąpiło 268 pacjentów i zostali oni losowo przydzieleni do grup otrzymujących losartan (N=134) lub enalapryl (N=134), a 109 pacjentów obserwowano przez ≥ 3 lata (wcześniej zdefiniowano punkt końcowy jako ≥ 100 pacjentów kończących 3-letni okres obserwacji w przedłużonej fazie badania podstawowego). Zakres dawek losartanu i enalaprylu wynosił odpowiednio od 0,30 do 4,42 mg/kg/dobę i od 0,02 do 1,13 mg/kg/dobę. Maksymalna dawka dobowo 50 mg u pacjentów o masie ciała < 50 kg i 100 mg u pacjentów o masie ciała > 50 kg nie została przekroczona u większości pacjentów podczas trwania przedłużonej fazy badania.

Podsumowując, wyniki przedłużonej fazy badania pokazują, że losartan był dobrze tolerowany i powodował trwałe zmniejszenie białkomoczu, bez znaczącej zmiany współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) przez ponad 3 lata.

U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (n=205), enalapryl miał większy wpływ na proteinurię (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) vs -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) i na GFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) w porównaniu z losartanem -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m²). U pacjentów z nadciśnieniem (n=49), losartan miał większy wpływ na proteinurię (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) i GFR (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m².

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

Okolo 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem ^{14}C , aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% badanych stwierdzono jedynie znikome przekształcenie losartanu w czynny metabolit. Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

Eliminacja

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmięnionej, a około 6% dawki jest wydalane w moczu w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej losartanu potasowego wynoszącej 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 godziny i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki do 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu.

W procesie eliminacji losartanu i jego metabolitów mają znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym/ dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C około 35% / 43% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, 58%/ 50% w kale.

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różniło się zasadniczo od stężenia u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U kobiet z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu w osoczu krwi było do dwóch razy większe niż u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, podczas gdy stężenie czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różniło się u kobiet i mężczyzn.

Po podaniu doustnym pacjentom z łagodną lub umiarkowaną poalkoholową marskością wątroby stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi były odpowiednio 5 i 1,7 razy większe, niż u młodych ochotników płci męskiej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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

Losartanu ani jego czynnych metabolitów nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

Przeprowadzono badania dotyczące farmakokinetyki losartanu, w których uczestniczyło 50 dzieci w wieku > 1 miesiąca do < 16 lat, z nadciśnieniem tętniczym, 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 na ogół podobne u niemowląt i małych dzieci, dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz u młodzieży. Parametry farmakokinetyczne metabolitu różniły się w większym stopniu w grupach wiekowych. Różnice te były statystycznie znamienne podczas porównywania dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą. Narażenie u niemowląt i małych dzieci było podobne.

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 parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Tak jak w przypadku innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, losartan wywiera szkodliwe działanie na płód w późniejszym okresie rozwoju, co jest przyczyną jego obumarcia lub wad rozwojowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Otoczka tabletki:

Hydroksypropyloceluloza

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 warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ZEPREZ, 50 mg, tabletki powlekane:

Tabletki powlekane są pakowane w blistry PVC/Aluminium, zawierające po 10 tabletek powlekanych. Pudełko tekturowe zawiera 30 tabletek (3 blistry) i ulotkę informacyjną dla pacjenta.

ZEPREZ, 100 mg, tabletki powlekane:

Tabletki powlekane są pakowane w blistry PVC/Aluminium, zawierające po 15 tabletek powlekanych. Pudełko tekturowe zawiera 30 tabletek (2 blistry) i ulotkę informacyjną dla pacjenta.

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

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Słowenia
tel.: +386 1 300 42 90
fax: +386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18555, 18556

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2011

Data przedłużenia pozwolenia:

9. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO