

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lakea, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasu (*Losartanum kalicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.
- Zmniejszenie ryzyka udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, udokumentowanym w badaniu EKG.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę, jako jeden z elementów leczenia przeciwnadciśnieniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u pacjentów w wieku co najmniej 60 lat), jeśli leczenie inhibitorami ACE zostało uznane za nieodpowiednie ze względu na działania niepożądane lub przeciwwskazania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan ustabilizował się podczas leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny, nie należy zmieniać leku na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca powinna wynosić u tych pacjentów co najmniej 40% i pozostawać stabilna podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania losartanu i beta-adrenolityku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze

U większości pacjentów zwykle stosowana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg losartanu raz na dobę.

Maksymalne działanie lecznicze uzyskuje się po upływie 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. hydrochlorotiazidem), patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1.

Niewydolność serca

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 12,5 mg* raz na dobę. Dawkę tę należy na ogół zwiększać stopniowo w odstępach tygodniowych (tj. 12,5 mg/dobę, 25 mg/dobę, 50 mg/dobę) aż do uzyskania zwykle stosowanej dawki podtrzymującej 50 mg raz na dobę, jeśli jest ona tolerowana przez pacjenta.

* W celu podania tej dawki należy zastosować inny produkt leczniczy zawierający odpowiednią ilość losartanu.

Zmniejszenie ryzyka udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, udokumentowanym w badaniu EKG

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj 50 mg losartanu raz na dobę.

Na podstawie wartości ciśnienia tętniczego krwi można zdecydować o dodaniu hydrochlorotiazylu w małej dawce i (lub) dawkę produktu Lakea zwiększyć do 100 mg raz na dobę.

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

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg losartanu na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego, począwszy od miesiąca po rozpoczęciu leczenia. Produkt Lakea można podawać razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia, alfa-lub beta-adrenolitykami oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym, patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1), a także z insuliną lub innymi zwykle stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonylomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

U niewielkiej liczby 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 pacjentów poddawanych hemodializie

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów dializowanych dostosowanie dawki początkowej nie jest konieczne.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki (patrz punkt 4.4.). Brak doświadczenia terapeutycznego dotyczącego stosowania losartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego jego podawanie pacjentom z tej grupy jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 1 miesiąca (patrz punkt 5.2).

Dla pacjentów o masie ciała większej niż 20 kg, ale mniejszej niż 50 kg, którzy są w stanie połknąć tabletkę, zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 50 mg raz na dobę. Dawkowanie należy dostosować w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

Dla pacjentów o masie ciała większej niż 50 kg dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 100 mg raz na dobę. U dzieci nie badano dawek dobowych większych niż 1,4 mg/kg mc. (lub większych niż 100 mg).

Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na ograniczoną ilość danych dostępnych dla tej grupy wiekowej.

Nie zaleca się stosowania losartanu u noworodków i u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego < 30 ml/min/1,73 m² pc. ze względu na brak danych (patrz także punkt 4.4).

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

Losartan można podawać niezależnie od posiłków.

Losartan można podawać jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na losartan lub 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 Lakea z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 5.1.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Obrzęk naczynioruchowy. Pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzękiem twarzy, warg, gardła i (lub) języka) należy uważnie monitorować (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie tętnicze oraz zaburzenia równowagi wodnej i elektrolitowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia lekami moczopędnymi, ograniczeniem soli w diecie, w wyniku biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki leku lub po zwiększeniu dawki. Niedobór sodu i (lub) płynów należy uzupełnić przed podaniem produktu Lakea lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Zalecenia te dotyczą również stosowania u dzieci w wieku od 6 do 18 lat.

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z cukrzycą lub bez cukrzycy, często stwierdza się zaburzenia elektrolitowe, które wymagają odpowiedniego postępowania. W badaniu klinicznym u pacjentów z cukrzycą typu II i nefropatią częstość hiperkaliemii była większa w grupie leczonej losartanem niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Z tego względu należy ściśle kontrolować stężenie potasu i kreatyniny w osoczu, a szczególnie starannej obserwacji wymagają pacjenci z niewydolnością serca i klirensiem kreatyniny od 30 do 50 ml/min. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania losartanu i leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu i zamienników soli zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne wykazały, że stężenie losartanu w osoczu jest znacznie zwiększone u pacjentów z marskością wątroby, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki. Losartanu nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). Stosowanie losartanu nie jest również zalecane u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Opisywano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek (zwłaszcza u pacjentów, u których czynność nerek zależy od układu renina-angiotensyna-aldosteron, np. z ciężką niewydolnością serca lub wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek), powstałe na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych, które działają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, opisywano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Zmiany te mogą ustąpić po przerwaniu leczenia. Losartan należy stosować ostrożnie u tych pacjentów.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie losartanu u dzieci ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc}$. nie jest zalecane ze względu na brak dostępnych danych (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia losartanem należy systematycznie kontrolować czynność nerek, gdyż możliwe jest jej pogorszenie. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy losartan stosowany jest przy współistnieniu innych stanów (takich jak gorączka lub odwodnienie), które mogą zaburzać czynność nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub aliskirenu zaburza czynność nerek. Z tego powodu leczenie skojarzone nie jest zalecane (patrz „Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron” w punkcie 4.5).

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

U pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie uzyskuje się reakcji na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu stosowanie losartanu u tych pacjentów nie jest zalecane.

Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyń mózgu

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

Niewydolność serca

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów z niewydolnością serca i z zaburzeniami czynności nerek lub bez takich zaburzeń istnieje ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek (często ostrej).

Ze względu na brak dostatecznego doświadczenia dotyczącego leczenia losartanem pacjentów z niewydolnością serca i jednoczesnymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA), a także pacjentów z niewydolnością serca i istotnymi klinicznie, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca, losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów tych grup. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania losartanu i beta-adrenolityku (patrz punkt 5.1).

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie, jak w przypadku innych produktów leczniczych rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i osłabionej czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Substancje pomocnicze

Produkt Lakea zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania

glukozy i galaktozy.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem w czasie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia losartanem, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie losartanem należy niezwłocznie przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami, które mogą powodować niedociśnienie tętnicze (takimi jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpowietrzne, baklofen i amifostyna) może zwiększyć ryzyko niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu - kwasu karboksylowego. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejsza ekspozycję na ten czynny metabolit o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów biorących udział w metabolizmie) powoduje zmniejszenie o 40% stężenia czynnego metabolitu w osoczu. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Jednoczesne stosowanie z fluwastatyną (słaby inhibitor CYP2C9) nie powodowało zmiany ekspozycji.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących angiotensynę II lub hamujących jej działanie, jednoczesne stosowanie losartanu i produktów leczniczych oszczędzających potas (tj. leki moczopędne oszczędzające potas: amilorid, triamteren, spironolakton) lub zwiększających jego stężenie (np. heparyna), preparatów potasu lub zamienników soli zawierających potas, może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Skojarzone stosowanie nie jest zalecane.

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności opisywano podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE, a także bardzo rzadko po zastosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II. Należy zachować ostrożność w przypadku skojarzonego podawania litu i losartanu. Jeśli jednoczesne stosowanie jest niezbędne, podczas leczenia zaleca się kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takich jak wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych i niewybiórcze NLPZ) może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym również ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszym osłabieniem czynności nerek. Leczenie skojarzone wymaga ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz w systematycznie w trakcie jego trwania.

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia

i osłabiona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania losartanu w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie losartanu w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia takiego zagrożenia. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), ale podobne ryzyko może dotyczyć również tej grupy leków. Jeśli dalsze stosowanie AIIRA nie zostało uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W razie stwierdzenia ciąży leczenie losartanem należy niezwłocznie przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli narażenie na losartan wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały losartan, czy nie wystąpi u nich niedociśnienie tętnicze (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnej informacji dotyczącej stosowania losartanu w okresie karmienia piersią, podawanie produktu leczniczego w tym czasie nie jest zalecane. Preferowane jest inne leczenie o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu losartanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy mieć na uwadze możliwość sporadycznego występowania podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego zawrotów głowy lub senności, zwłaszcza na początku terapii lub podczas zwiększania dawki leku.

4.8 Działania niepożądane

Losartan oceniano w następujących badaniach klinicznych:

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

W trakcie tych badań klinicznych najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym były zawroty głowy.

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych określono, stosując następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość działań niepożądanych notowanych w trakcie badań klinicznych i kontrolowanych placebo oraz po wprowadzeniu losartanu do obrotu

| Działanie niepożądane | Częstość działań niepożądanych według wskazania | | | | Inne |
|--|---|---|-------------------------------|---|---|
| | Nadciśnienie tętnicze | Nadciśnienie tętnicze i przerost lewej komory serca | Przewlekła niewydolność serca | Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek | Doświadczenie po wprowadzeniu losartanu do obrotu |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | |
| Niedokrwistość | | | Często | | Częstość nieznana |
| Małopłytkowość | | | | | Częstość nieznana |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | |
| Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy ¹ i zapalenie naczyń krwionośnych ² | | | | | Rzadko |
| 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 | | | | |
| Parestezje | | | Rzadko | | |
| Migrena | | | | | Częstość nieznana |
| Zaburzenia smaku | | | | | Częstość nieznana |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | | | |
| Zawroty głowy pochodzenia obwodowego | Często | Często | | | |
| Szumy uszne | | | | | Częstość nieznana |
| Zaburzenia serca | | | | | |
| Kołatanie serca | Niezbyt często | | | | |
| Dławica piersiowa | Niezbyt często | | | | |
| Omdlenie | | | Rzadko | | |
| Migotanie przedsionków | | | Rzadko | | |
| Epizod niedokrwieny OUN | | | Rzadko | | |

| | | | | | |
|---|----------------|--------|----------------|--------|-------------------|
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | |
| Niedociśnienie tętnicze (ortostatyczne), w tym zależne od dawki niedociśnienie ortostatyczne ³ | 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 wzwodu/impotencja | | | | | Częstość nieznana |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | |
| Oslabienie | Niezbyt często | Często | Niezbyt często | Często | |
| Uczucie zmęczenia | Niezbyt często | Często | Niezbyt często | Często | |
| Obrzęki | Niezbyt często | | | | |
| Złe samopoczucie | | | | | Częstość nieznana |
| Badania diagnostyczne | | | | | |

| | | | | | |
|--|--------|--|-----------------------------|---------------------|-------------------|
| Hiperkaliemia | Często | | Niezbyt często ⁴ | Często ⁵ | |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) ⁶ | Rzadko | | | | |
| Zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny i potasu we krwi | | | Często | | |
| Hiponatremia | | | | | Częstość nieznana |
| Hipoglikemia | | | | Często | |

¹ W tym obrzęk krtani, głośni, twarzy, warg, gardła i (lub) języka (prowadzący do zwężenia dróg oddechowych); u niektórych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości po podaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE.

² W tym plamica Schönleina-Henocha.

³ Zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. z ciężką niewydolnością serca lub otrzymujących duże dawki leków moczopędnych.

⁴ Często u pacjentów otrzymujących losartan w dawce 150 mg zamiast 50 mg.

⁵ W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, hiperkaliemia (>5,5 mmol/l) wystąpiła u 9,9% pacjentów leczonych losartanem i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo.

⁶ Zazwyczaj ustępuje po przerwaniu leczenia.

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów z grupy ryzyka opisywano zaburzenia czynności nerek (w tym niewydolność nerek). Zaburzenia te mogą ustępować po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Wydaje się, że profil reakcji niepożądanych u dzieci i młodzieży jest podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Dane dotyczące populacji pediatrycznej są ograniczone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dane dotyczące przedawkowania losartanu u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze i tachykardia. Może także wystąpić bradykardia spowodowana pobudzeniem układu przywspółczulnego.

Leczenie zatrucia

W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Postępowanie lecznicze zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia produktu leczniczego i od rodzaju oraz nasilenia objawów. Za priorytet należy przyjąć stabilizację układu sercowo-naczyniowego. Po

przyjęciu doustnym wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywnego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności parametry życiowe należy wyrównać. Ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II.
Kod ATC: C09CA01

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II, substancja silnie zwężająca naczynia krwionośne, jest głównym czynnym hormonem układu renina-angiotensyna i istotnym czynnikiem w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT₁, występującym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wielokierunkowe działanie biologiczne, w tym zwężenie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan wybiórczo blokuje receptor AT₁. Losartan i jego czynny farmakologicznie metabolit, kwas karboksylowy (E-3174), blokują *in vitro* i *in vivo* wszystkie ważne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od jej źródła lub drogi syntezy.

Losartan nie pobudza i nie blokuje innych receptorów hormonalnych lub kanałów jonowych, istotnych dla regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, kininaza II) - enzymu katalizującego rozkład bradykininy. Dzięki temu losartan nie nasila działań niepożądanych zależnych od bradykininy.

Podczas stosowania losartanu zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zaś zwiększenie aktywności reninowej osocza powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu. Mimo to utrzymuje się działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu, co wskazuje na skuteczne zablokowanie receptora angiotensyny II. Po zakończeniu leczenia losartanem aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II powracają w ciągu trzech dni do wartości wyjściowych.

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit, mają znacznie większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej aktywny od losartanu (w odniesieniu do takiej samej masy obu substancji).

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podawanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego samoistnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Pomiar ciśnienia tętniczego po 24 godzinach od przyjęcia leku w porównaniu z wartościami pomiaru po 5-6 godzinach wykazały, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie przeciwnadciśnieniowe było zgodne z naturalnym rytmem dobowym. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego przed przyjęciem kolejnej dawki stanowiło około 70-80% wartości obserwowanej po 5-6 godzinach od przyjęcia dawki produktu leczniczego.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi na skutek efektu z odbicia. Mimo znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego podawanie losartanu nie wpływało istotnie na częstość akcji serca.

Losartan jest równie skuteczny u mężczyzn i u kobiet, a także u młodszych pacjentów z nadciśnieniem

(poniżej 65 lat) i pacjentów w podeszłym wieku.

Badanie LIFE

Badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było badaniem randomizowanym, z potrójną ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 do 80 lat, z przerostem lewej komory serca udokumentowanym w EKG. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub atenolol w dawce 50 mg. Jeśli docelowa wartość ciśnienia tętniczego (<140/90 mmHg) nie została osiągnięta, jako pierwszy dołączany był hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie (w razie konieczności) dawkę losartanu lub atenololu zwiększano do 100 mg raz na dobę. Aby uzyskać docelową wartość ciśnienia tętniczego, w razie konieczności dołączano inne leki przeciwnadciśnieniowe (z wyłączeniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II lub beta-adrenolityków).

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Głównym punktem końcowym było połączenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, mierzone jako zmniejszenie łącznej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego. W obydwu grupach ciśnienie tętnicze było znacznie zmniejszone do zbliżonych wartości. W porównaniu z atenololem leczenie losartanem powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego o 13,0% ($p=0,021$; 95% przedział ufności 0,77-0,98). Było to spowodowane głównie zmniejszeniem częstości udaru mózgu. Losartan zmniejszał ryzyko udaru o 25% w porównaniu z atenololem ($p=0,001$; 95% CI 0,63-0,89). Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstość występowania zawału mięśnia sercowego w obydwu grupach terapeutycznych nie różniła się znacząco.

Grupa etniczna

W badaniu LIFE ryzyko osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. incydentu sercowo-naczyniowego (np. zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych), a zwłaszcza udaru mózgu było większe u pacjentów rasy czarnej otrzymujących losartan niż u pacjentów rasy czarnej otrzymujących atenolol. Dlatego wyniki badania LIFE dotyczące wpływu losartanu i atenololu na chorobowość i (lub) umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca.

Badanie RENAAL

Badanie RENAAL (ang. Reduction of Endpoints in NIDDM [ang. Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus] with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było kontrolowanym placebo badaniem klinicznym o zasięgu światowym, z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia. 751 pacjentów leczonych było losartanem. Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu na nerki, przewyższającego korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi.

Pacjenci z białkomoczem, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło od 1,3 do 3,0 mg/dl, zostali losowo przydzielani do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę (dostosowywanej w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego) lub do grupy placebo z konwencjonalną terapią lekami przeciwnadciśnieniowymi (z wyłączeniem inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny II).

Lekarzom prowadzącym badanie zalecono stopniowe zwiększanie dawki (w zależności od potrzeb) do 100 mg raz na dobę; 72% pacjentów przez większość czasu przyjmowało dawkę dobową 100 mg. W obu grupach dozwolone było dodawanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (leków moczopędnych, antagonistów wapnia, leków alfa- lub beta-adrenolitycznych oraz leków hipotensyjnych działających ośrodkowo), stosownie do potrzeb. Pacjenci byli obserwowani przez okres do 4,6 roku (średnio 3,4 roku).

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

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) zmniejszało ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego o 16,1% ($p=0,022$). U pacjentów leczonych losartanem istotne zmniejszenie ryzyka odnotowano dla następujących elementów (pojedynczych i połączonych), wchodzących w skład głównego punktu końcowego: zmniejszenie ryzyka podwojenia wartości stężenia kreatyniny w surowicy o 25,3% ($p=0,006$); zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ($p=0,002$); zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ($p=0,009$); zmniejszenie ryzyka dwukrotnego zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p=0,01$). Współczynnik zgonów ze wszystkich przyczyn nie różnił się znacząco w obydwu grupach.

W tym badaniu losartan był na ogół dobrze tolerowany, co potwierdza porównywalna częstość rezygnacji z leczenia z powodu reakcji niepożądanych w grupie leczonej losartanem i w grupie otrzymującej placebo.

Badanie HEAAL

W kontrolowanym, ogólnościowym badaniu klinicznym HEAAL (ang. Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) uczestniczyło 3834 pacjentów w wieku od 18 do 98 lat z niewydolnością serca (II-IV klasa wg NYHA), nietolerujących leczenia inhibitorem ACE. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej losartan w dawce dobowej 50 mg lub 150 mg, po terapii konwencjonalnej z wyłączeniem inhibitorów ACE.

Obserwacja pacjentów trwała ponad 4 lata (mediana 4,7 roku). Na złożony pierwszorzędowy punkt końcowy badania składały się zgon z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Wyniki wskazały, że leczenie losartanem w dawce 150 mg (828 zdarzeń) w porównaniu z losartanem w dawce 50 mg (889 zdarzeń) zmniejszyło o 10,1% liczbę pacjentów, którzy osiągnęli złożony pierwszorzędowy punkt końcowy ($p=0,027$ 95% CI 0,82-0,99). Do wyniku tego przyczyniło się głównie zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W porównaniu z dawką 50 mg, leczenie losartanem w dawce 150 mg zmniejszyło ryzyko tych hospitalizacji o 13,5% ($p=0,025$ 95% CI 0,76-0,98). Odsetek zgonów ze wszystkich przyczyn nie różnił się znacząco w obu leczonych grupach. Zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie tetnicze i hiperkaliemia występowały częściej u pacjentów otrzymujących 150 mg losartanu niż w grupie leczonej losartanem w dawce 50 mg, ale nie prowadziły one istotnie częściej do przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg.

Badanie ELITE-I i ELITE-II

W badaniu ELITE, prowadzonym przez 48 tygodni u 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie obserwowano różnicy między pacjentami leczonymi losartanem i kaptoprylem w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym były utrzymujące się zaburzenia czynności nerek. Zaobserwowane w ramach badania ELITE mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w badaniu ELITE II.

W badaniu ELITE II porównywano losartan w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, zwiększana do 25 mg, a następnie do 50 mg raz na dobę) z kaptoprylem w dawce 50 mg 3 razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, zwiększana do 25 mg, a następnie do 50 mg 3 razy na dobę). Pierwszorzędnym punktem końcowym w tym prospektywnym badaniu była umieralność ze wszystkich przyczyn.

W badaniu tym 3152 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) poddano obserwacji przez prawie 2 lata (mediana: 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan w większym stopniu wpływa na zmniejszenie umieralności ze wszystkich przyczyn niż kaptopryl. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania nie wykazał znaczącej statystycznie różnicy pomiędzy obydwoma lekami w tym zakresie.

W obu kontrolowanych innym lekiem (nie placebo) badaniach klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów z niewydolnością serca, losartan był lepiej tolerowany niż kaptopryl, czego dowodzi znacząco mniejszy odsetek rezygnacji z leczenia z powodu reakcji niepożądanych i znacząco mniejsza

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

Nadciśnienie tętnicze u dzieci

Działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu wykazano w badaniu klinicznym z udziałem 177 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat, o masie ciała co najmniej 20 kg i ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego $>30\text{ml/min/1,73 m}^2$ pc., z nadciśnieniem tętniczym.

Pacjenci o masie ciała od 20 kg do mniej niż 50 kg otrzymywali losartan w dawce dobowej 2,5, 25 lub 50 mg, a pacjenci o masie ciała co najmniej 50 kg otrzymywali dawkę dobową 5, 50 lub 100 mg. Pod koniec trzeciego tygodnia losartan podawany raz na dobę zmniejszał wartość najmniejszego stężenia leku w sposób zależny od dawki.

Generalnie, reakcja ciśnienia tętniczego krwi była zależna od dawki. Zależność ta stawała się oczywista u dzieci otrzymujących małą dawkę w porównaniu z grupą otrzymującą środkową dawkę leku (faza I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), ale zmniejszała się gdy porównywano środkową dawkę z dużą dawką (faza I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Nie wydaje się, aby najmniejsze badane dawki (2,5 g i 5 mg), odpowiadające średniej dawce dobowej 0,07 mg/kg mc., zapewniały zgodne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Uzyskane wyniki zostały potwierdzone w fazie II badania, w której po 3 tygodniach leczenia pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup: kontynuujących leczenie losartanem lub otrzymujących placebo. Różnica w zwiększeniu wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo była największa w przypadku środkowej dawki (6,70 mmHg dla środkowej dawki vs. 5,38 mmHg dla dawki dużej). Zwiększenie wartości najniższego rozkurczowego ciśnienia było takie samo u pacjentów otrzymujących placebo, jak i otrzymujących losartan w najmniejszej dawce w każdej z grup, co znowu potwierdzało, że najmniejsza dawka w każdej grupie nie ma istotnego działania przeciwnadciśnieniowego.

Nie badano długotrwałego wpływu losartanu na wzrastanie, okres dojrzewania i ogólny rozwój dziecka. Nie ustalono również, jaki wpływ ma długotrwałe leczenie przeciwnadciśnieniowe losartanem w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania te nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub obiema chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan dobrze się wchłania po podaniu doustnym i jest metabolizowany w wątrobie w procesie pierwszego przejścia z wytworzeniem czynnych metabolitów kwasu karboksylowego oraz kilku innych nieczynnych metabolitów. Biodostępność ogólnoustrojowa losartanu wynosi około 33%. Średnie maksymalne stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu uzyskuje się po, odpowiednio, 1 i 3 do 4 godzin po podaniu.

Dystrybucja

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit wiążą w co najmniej 99% się z białkami osocza, głównie z albuminą. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 l.

Metabolizm

Około 14% dawki podanego dożylnie lub doustnie losartanu przekształcone zostaje do czynnego metabolitu. Po doustnym i dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem ¹⁴C wykazano, że radioaktywność osocza spowodowana jest głównie przez losartan i jego czynny metabolit. U około 1% badanych osób obserwowano znikome przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu. Losartan jest metabolizowany także do związków nieczynnych biologicznie.

Wydalanie

Klirens osoczowy losartanu wynosi około 600 ml/min, a jego czynnego metabolitu około 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu wynosi około 74 ml/min, a jego czynnego metabolitu 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej, a około 6% w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa po podaniu doustnym losartanu potasowego w dawkach do 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejsza się w sposób wielowykładniczy, a końcowy okres półtrwania wynosi dla losartanu około 2 godzin, a dla czynnego metabolitu od 6 do 9 godzin. W przypadku podawania losartanu w dawce 100 mg jeden raz na dobę nie stwierdzono istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu.

Losartan i jego metabolit są wydalane z żółcią i w moczu. Po podaniu doustnym losartanu znakowanego węglem ¹⁴C około 35% radioaktywności stwierdza się w moczu, a 58% w kale. Po podaniu dożylnym wartości te wynoszą, odpowiednio, około 43% i 50%.

Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu nie różni się istotnie od wartości stwierdzanych u młodych osób z nadciśnieniem tętniczym.

U kobiet z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu w osoczu było nawet dwukrotnie większe niż u mężczyzn, natomiast stężenie czynnego metabolitu w osoczu nie różniło się w obu grupach.

Po podaniu doustnym pacjentom z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby, stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu było, odpowiednio, 5 i 1,7 raza większe niż u młodych ochotników płci męskiej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Stężenia losartanu w osoczu nie zmieniają się u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 10 ml/min. U pacjentów poddawanych hemodializie wartość AUC dla losartanu jest około 2-krotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Stężenie w osoczu czynnego metabolitu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych nie zmienia się.

Ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć metodą hemodializy.

Farmakokinetyka u dzieci

Farmakokinetykę losartanu badano u 50 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 1 miesiąca do 16 lat. Dzieci otrzymywały doustnie raz na dobę losartan w dawce około 0,54 do 0,77 mg/kg mc. (średnie dawki).

Wyniki wykazały, że czynny metabolit wytwarzany jest z losartanu we wszystkich grupach wiekowych. Wykazały również, że wartości parametrów farmakokinetycznych losartanu po podaniu doustnym niemowlętom i małym dzieciom, dzieciom w wieku przedszkolnym i szkolnym oraz młodzieży, są z grubsza zbliżone. Różnice w wartości parametrów farmakokinetycznych metabolitu pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi są większe, a różnice pomiędzy dziećmi w wieku przedszkolnym i młodzieżą nabierają istotności statystycznej. Ekspozycja u niemowląt i małych dzieci była stosunkowo duża.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań ogólnej farmakologii, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych losartan powodował zmniejszenie wartości parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy, sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez korelacji ze zmianami histologicznymi) i zmiany w obrębie przewodu pokarmowego (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwotoki). Wykazano, że podobnie jak inne substancje, które działają bezpośrednio na układ renina-angiotensyn, losartan wywołuje działania niepożądane na późny rozwój płodu, śmierć płodu i powstanie wad wrodzonych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład otoczki:

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
30 tabletek – 3 blistry po 10 tabletek

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11082

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.07.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.04.2022 r.