

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sortabax, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 100 mg losartanu potasowego, co odpowiada 91,52 mg losartanu.

Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 61,96 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Sortabax, 100 mg, tabletki powlekane

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane barwy białej do białawej, z wytłoczonym napisem „L4” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 oraz 5.1).
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, gdy leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (*Angiotensin Converting Enzyme* - ACE) uzna się za nieodpowiednie z powodu działań niepożądanych, zwłaszcza kaszlu lub z powodu przeciwwskazań. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany inhibitorem ACE, nie należy zmieniać leczenia na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca powinna wynosić $\leq 40\%$, stan kliniczny powinien być ustabilizowany podczas leczenia zgodnego ze standardami dla przewlekłej niewydolności serca.
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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). Produkt leczniczy Sortabax 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).

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

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Produkt leczniczy Sortabax można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami kanałów wapniowych, alfa- lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1), 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 produktu leczniczego Sortabax u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę zazwyczaj zwiększa się stopniowo w odstępach jednodobowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę, 100 mg na dobę do dawki maksymalnej wynoszącej 150 mg na dobę), jeśli jest ona tolerowana przez pacjenta.

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

Zwykle stosowana dawka początkowa losartanu potasowego wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej zmiany wartości ciśnienia tętniczego należy dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę losartanu potasowego do 100 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

U 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 hemodializowanych:

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

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

Dzieci i młodzież

Od 6 miesięcy do poniżej 6 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sortabax u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Od 6 do 18 lat

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 uzyskaną zmianą wartości ciśnienia tętniczego krwi.

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

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

Ze względu na brak danych, nie jest zalecane stosowanie losartanu u dzieci, u których szybkość przesączania kłębkowego wynosi $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz też punkt 4.4).

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

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

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

Sposób podawania

Tabletki zawierające losartan należy połykać, popijając szklanką wody.

Tabletki zawierające losartan można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

-Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punktach 4.4 i 6.1.

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

-Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, 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 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 potasowy 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 klirens kreatyniny wynoszącym 30-50 ml/min.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem potasowym pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też, nie wolno podawać losartanu potasowego takim pacjentom (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności nerek

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna obserwowano zaburzenia czynności nerek z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak chorzy z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak przy stosowaniu innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki; te zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po odstawieniu leczenia. Losartan potasowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na brak danych, losartan potasowy nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia losartanem potasowym należy regularnie kontrolować czynność nerek, ponieważ może ona ulec pogorszeniu. Może się to zdarzyć szczególnie wówczas, gdy losartan potasowy podawany jest pacjentom z innymi współistniejącymi czynnikami ryzyka (gorączka, odwodnienie) mogącymi zaburzać czynność nerek.

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

Przeszczep nerki

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepie 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 chorych.

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

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

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca niezależnie od stanu czynnościowego nerek istnieje - tak jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna – ryzyko ciężkiego niedociśnienia i (często ostrej) niewydolności nerek. Brak wystarczających doświadczeń terapeutycznych w stosowaniu losartanu potasowego 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 potasowy należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów. Jednoczesne leczenie losartanem potasowym i beta-adrenolitykami należy stosować ostrożnie (patrz punkt 5.1).

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu

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

Substancje pomocnicze

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem potasowym w czasie 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. Natychmiast po rozpoznaniu ciąży należy przerwać leczenie losartanem potasowym oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć leczenie innymi lekami (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

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

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami, które mogą spowodować niedociśnienie jako działanie niepożądane (takimi jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna) może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 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. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

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

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 potasowy należy zachować ostrożność. Jeżeli takie połączenie leków jest konieczne, podczas leczenia skojarzonego zalecane jest kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i leków z grupy NLPZ (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwpalnych oraz

nieselektywnych NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i leków z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym nawet ostrej niewydolności nerek oraz wzrostu stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Takie połączenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w trakcie jej trwania.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie losartanu potasowego nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie losartanu potasowego jest przeciwwskazane podczas 2 i 3 trymestru ciąży (patrz punkt 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące wpływu teratogenego inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednak nie można wykluczyć nieznacznego wzrostu ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin II Receptor Inhibitors AIIRA*), podobne ryzyko może wiązać się z tą grupą leków. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze podawanie leków z grupy AIIRA uważane jest za niezbędne. Po rozpoznaniu ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu potasowego oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na inhibitor receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest toksyczna dla płodu (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

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

Noworodki, których matki stosowały losartan potasowy w czasie ciąży należy ściśle obserwować pod kątem niedociśnienia (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących stosowania losartanu potasowego w okresie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania tego leku. W okresie karmienia piersią należy stosować leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, szczególnie w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

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.

4.8 Działania niepożądane

Losartan został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- w badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego, z udziałem > 3000 dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych,
- w badaniu klinicznym z grupą kontrolną z udziałem 177 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym
- w badaniu klinicznym z grupą kontrolną z udziałem > 9000 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca (patrz badanie LIFE, punkt 5.1),
- w badaniach klinicznych z grupą kontrolną z udziałem > 7700 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badania ELITE I, ELITE II i 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 określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną i doświadczenie po wprowadzeniu do sprzedaży

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego w zależności od wskazania				Inne
	Nadciśnienie tętnicze	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca	Przewlekła niewydolność serca	Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek	Doświadczenie po wprowadzeniu do sprzedaży
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
niedokrwistość			często		nieznana
małopłytkowość					nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					
Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy*, i układowe zapalenie naczyń**					rzadko
Zaburzenia psychiczne					
depresja					nieznana
Zaburzenia układu nerwowego					
zawroty głowy	często	często	często	często	
senność	niezbyt często				
ból głowy	niezbyt często		niezbyt często		
zaburzenia snu	niezbyt często				
parestezje			rzadko		
migrena					nieznana
zaburzenia smaku					nieznana

Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy	często	często			
szumy uszne					nieznana
Zaburzenia serca					
kołatanie serca	niezbyt często				
dławica piersiowa	niezbyt często				
omdlenie			rzadko		
migotanie przedsionków			rzadko		
udar mózgu			rzadko		
Zaburzenia naczyńniowe					
(ortostatyczne) niedociśnienie (w tym ortostatyczny wpływ zależny od dawki)	niezbyt często		często	często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
duszność			niezbyt często		
kaszel			niezbyt często		nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit					
ból brzucha	niezbyt często				
zaparcia	niezbyt często				
biegunka			niezbyt często		nieznana
nudności			niezbyt często		
wymioty			niezbyt często		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
zapalenie trzustki					nieznana
zapalenie wątroby					rzadko
zaburzenia czynności wątroby					nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
pokrzywka			niezbyt często		nieznana
świąd			niezbyt często		nieznana
wysypka	niezbyt często		niezbyt często		nieznana
nadwrażliwość na światło					nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
bóle mięśni					nieznana
bóle stawów					nieznana
rabdomioliza					nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
zaburzenia czynności nerek			często		
niewydolność nerek			często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
zaburzenia erekcji / impotencja					nieznana

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
astenia	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
zmęczenie	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
obrzęk	niezbyt często				
złe samopoczucie					nieznana
Badania diagnostyczne					
hiperkaliemia	często		niezbyt często [†]	często [‡]	
zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) [§]	rzadko				
zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny w surowicy i potasu w surowicy			często		
hiponatremia					nieznana
hipoglikemia				często	

*W tym obrzęk krtani, głośni, twarzy, warg, gardła i/lub języka (powodujących niedrożność dróg oddechowych); u niektórych spośród tych pacjentów notowano w przeszłości wystąpienie obrzęku naczynioruchowego w związku z podawaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE

**W tym choroba Schönleina-Henocha

|| Zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych wysokimi dawkami diuretyków

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

‡W badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 z nefropatią, u 9.9% pacjentów leczonych tabletkami losartanu wystąpiła hiperkaliemia >5.5 mmol/l oraz u 3.4% pacjentów otrzymujących placebo

§ Zwykle ustępująca po przerwaniu podawania

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

W 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 być odwracalne 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 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, PL-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 prawdopodobnym objawem przedawkowania są niedociśnienie tętnicze oraz tachykardia. Bradykardia może pojawić się przy pobudzeniu układu przywspółczulnego (nerw błędny).

Leczenie zatrucia

Jeśli pojawi się niedociśnienie tętnicze, należy zastosować leczenie wspomagające. Postępowanie zależy od czasu przyjęcia produktu leczniczego oraz rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsza jest stabilizacja układu sercowo-naczyniowego. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie dostatecznej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności należy je wyrównać.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Losartan nie ma działania agonistycznego ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w procesach regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności ACE (kininazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. W rezultacie nie nasilają się działania niepożądane związane z działaniem bradykininy.

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

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

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu potasowego raz na dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie

znamiennie zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym 5-6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło 70-80% efektu hipotensyjnego uzyskanego po 5-6 godzinach od przyjęcia dawki.

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

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

Badanie LIFE

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

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem potasowym doprowadziło do 13,0% 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 potasowym zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ($p=0,001$, 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

Rasa

W badaniu LIFE stwierdzono, że pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem potasowym są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (np. 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 potasowym, w porównaniu do leczenia atenololem nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca.

Badanie RENAAL

Badanie o nazwie RENAAL (ang. *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) było badaniem klinicznym z grupą kontrolną, przeprowadzonym na całym świecie, z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. Losartan potasowy otrzymywało 751 pacjentów.

Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasowego na nerki, wykraczającego poza i ponad korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi.

Pacjenci z białkomoczem, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,3-3,0 mg/dl, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan potasowy 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 badanego leku, do dawki 100 mg na dobę, w zależności od potrzeb; 72% pacjentów przyjmowało dawkę dobową 100 mg przez większą część trwania obserwacji. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolityki i leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby, jako leczenie uzupełniające. Pacjenci byli obserwowani przez okres do około 4,6 lat (średnio przez 3,4 lat).

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, schyłkową niewydolność nerek (konieczność zabiegu dializy lub przeszczepu nerki) lub zgon.

Wykazano, że leczenie losartanem potasowym (327 pacjentów) w porównaniu z placebo (359 pacjentów) wiązało się z 16,1% zmniejszeniem ryzyka ($p=0,022$) wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. W odniesieniu do wymienionych poniżej pojedynczych i połączonych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego, stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej losartanem potasowym: zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 25,3% ($p=0,006$); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ($p=0,002$), zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ($p=0,009$), zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p=0,01$).

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

Badanie HEAAL

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

Pacjenci byli obserwowani przez ponad 4 lata (mediana 4,7 lat). 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 pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($p=0,027$ 95% przedział ufności 0,82-0,99). Głównie było to związane ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Leczenie dawką 150 mg losartanu zmniejszyło ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 13,5% w stosunku do dawki 50 mg losartanu ($p=0,025$ 95% przedział ufności 0,76-0,98). Nie stwierdzono istotnej różnicy, pomiędzy leczonymi grupami, pod względem częstości zgonów ze wszystkich przyczyn. Niewydolność nerek, niedociśnienie i hiperkaliemia występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg, niż w grupie otrzymującej dawkę 50 mg, lecz występowanie tych działań niepożądanych nie doprowadziło do bardziej znaczącego przerwania leczenia w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg.

Badania ELITE I i ELITE II

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

W badaniu ELITE II losartan potasowy w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg 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 zwiększana do 25 mg a następnie 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędnym 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 potasowy w większym stopniu wpływa na zmniejszenie śmiertelności całkowitej niż kaptopryl. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazywał statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej.

W obu badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy (a nie placebo) pacjenci z niewydolnością serca lepiej tolerowali losartan potasowy niż kaptopryl, czego dowodem była znacznie mniejsza liczba przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz znacznie mniejsza częstość występowania kaszlu.

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2, u których wystąpiły uszkodzenia narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie u dzieci i młodzieży

Działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu oceniono w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 pacjentów z nadciśnieniem, w wieku 6 do 16 lat, z masą ciała > 20 kg i szybkością przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min/1,73m². 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 potasowego na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia, losartan potasowy podawany jeden raz na dobę zmniejszył ciśnienie krwi w zależności od zastosowanej dawki.

Stwierdzono zależną od dawki reakcję na lek. Był on bardzo wyraźny w grupie przyjmującej małą dawkę w porównaniu z grupą przyjmującą średnią dawkę (okres I: -6,2 mmHg względem -11,65 mmHg), lecz był słabszy, gdy porównywano grupę przyjmującą średnią dawkę z grupą przyjmującą dużą dawkę (okres I: -11,65 mmHg względem -12,21 mmHg). Najniższe badane dawki - 2,5 mg i 5 mg, odpowiadające średniej dobowej dawce 0,07 mg/kg mc. nie wykazały jednakowej skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego.

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

Nie zbadano długoterminowego wpływu losartanu na wzrost, okres dojrzewania i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowej skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego losartanem potasowym dzieci w odniesieniu do zmniejszania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i umieralności. W 12-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo i aktywnym komparatorem (amlodypiną) zbadano wpływ losartanu na białkomocz u dzieci z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym (N=60) oraz, u dzieci z białkomoczem bez nadciśnienia tętniczego (N=246). Białkomocz definiowano jako stosunek zawartości białka do kreatyniny w moczu na poziomie $\geq 0,3$. Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 18 lat) wybrano losowo do grup przyjmujących losartan (n=30) albo amlodypinę (n=30). Pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku życia do 18 lat) wybrano losowo do grup przyjmujących losartan (n=122) albo placebo (n=124). Losartan podawano w dawkach od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do dawki maksymalnej 100 mg/dobę). Amlodypinę podawano w dawkach od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do dawki maksymalnej 5 mg/dobę).

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

Długoterminowe działanie losartanu u dzieci z białkomoczem badano przez okres do trzech lat podczas fazy przedłużenia tego samego badania prowadzonego metodą otwartej próby w celu oceny bezpieczeństwa. O udział w tej fazie poproszono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie podstawowe. W fazie przedłużenia badania w celu oceny bezpieczeństwa wzięło udział 268 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji do grupy przyjmującej losartan (N=134) lub grupy otrzymującej enalapryl (N=134), a 109 pacjentów zostało poddanych obserwacji kontrolnej trwającej ≥ 3 lata (na podstawie predefiniowanego punktu zakończenia przez ≥ 100

pacjentów 3-letniego okresu obserwacji w ramach fazy przedłużenia badania). Zakresy dawek losartanu i enalaprylu, podawanych według uznania badacza, wynosiły odpowiednio 0,30-4,42 mg/kg/dobę oraz 0,02-1,13 mg/kg/dobę. Podczas fazy przedłużenia badania w przypadku większości pacjentów nie została przekroczona maksymalna dawka dobową 50 mg u pacjentów o masie ciała < 50 kg oraz 100 mg u pacjentów o masie ciała > 50 kg.

Podsumowując, wyniki fazy przedłużenia badania w celu oceny bezpieczeństwa wykazały dobrą tolerancję losartanu, który powodował trwale zmniejszenie białkomoczu bez znaczących zmian szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) przez okres 3 lat. U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (n=205) enalapryl miał ilościowo większy wpływ na białkomocz w porównaniu do losartanu (-33,0% (95%CI -47,2;-15,0) vs -16,6% (95%CI -34,9; 6,8)) oraz na GFR (9,4(95%CI 0,4; 18,4) vs -4,0(95%CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (n=49), losartan miał ilościowo większy wpływ na białkomocz (-44,5% (95%CI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95%CI -62,5; -2,2)) oraz na GFR (18,9(95%CI 5,2; 32,5) vs -13,4(95%CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m². Przeprowadzono badanie kliniczne dotyczące ustalenia dawki optymalnej metodą otwartej próby, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność losartanu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat z nadciśnieniem tętniczym. Ogółem 101 pacjentów randomizowano do grup, w których losartan podawano metodą otwartej próby w jednej z trzech różnych dawek początkowych: w małej dawce wynoszącej 0,1 mg/kg mc. na dobę (N=33), w dawce średniej wynoszącej 0,3 mg/kg mc. na dobę (N=34) lub w dużej dawce wynoszącej 0,7 mg/kg mc. na dobę (N=34). 27. dzieci z tej grupy stanowiły niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy. Po 3, 6 i 9 tygodniach u pacjentów, u których nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia tętniczego i którzy nie przyjmowali leku badanego w dawce maksymalnej (1,4 mg/kg mc. na dobę, lecz nie więcej niż 100 mg na dobę), dawkę losartanu zwiększano podając następną z kolei, większą dawkę.

90 (90,9%) spośród 99 pacjentów stosujących badany lek przeszło do fazy przedłużenia badania, w której wizyty kontrolne wyznaczone były co 3 miesiące. Leczenie trwało średnio 264 dni.

Podsumowując można stwierdzić, że ciśnienie tętnicze obniżyło się średnio w stosunku do wartości wyjściowej w podobnym stopniu we wszystkich grupach leczonych (zmiana ciśnienia skurczowego w 3. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła odpowiednio -7,3, -7,6 i -6,7 mmHg w grupach przyjmujących małą, średnią i dużą dawkę; obniżenie ciśnienia rozkurczowego w 3. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wyniosło odpowiednio -8,2, -5,1 i -6,7 mmHg w grupach przyjmujących małą, średnią i dużą dawkę); nie odnotowano jednak statystycznie istotnego wpływu na wartość skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zależności od wielkości dawki.

Po 12 tygodniach leczenia losartan przyjmowany w dawkach nie większych niż 1,4 mg/kg mc. był na ogół dobrze tolerowany przez dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat z nadciśnieniem tętniczym. Wydaje się, że ogólny profil bezpieczeństwa produktu był porównywalny w leczonych grupach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym losartan potasowy jest dobrze wchłaniany i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu kwasu karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Układowa dostępność biologiczna losartanu w postaci tabletek wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3-4 godzinach.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcana w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem ¹⁴C, aktywność

promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około jednego procenta badanych stwierdzono znikome przekształcenie losartanu w czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

Eliminacja

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmięnionej, a około 6% dawki jest wydalane w moczu w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa dla dawek doustnych do 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godziny i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki 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 izotopem węgla ¹⁴C, około 35% / 43% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, 58% / 50% w kale.

Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

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

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

Po podaniu doustnym pacjentom z łagodną do umiarkowanej 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/minutę. W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, wartość AUC losartanu jest około 2 razy większa u pacjentów hemodializowanych.

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

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

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

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

Uzyskane wyniki wskazują, że losartan przekształcany jest do czynnego metabolitu we wszystkich grupach wiekowych. Wyniki wskazują, że parametry farmakokinetyczne losartanu po podaniu doustnym są zbliżone u niemowląt i małych dzieci, dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz u młodzieży. Parametry farmakokinetyczne metabolitu znacząco różniły się w grupach wiekowych. Różnice te były statystycznie znamienne przy porównaniu dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą. Ekspozycja u niemowląt i małych dzieci była względnie duża.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podawanie losartanu potasowego powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Tak jak w przypadku innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, losartan wykazuje szkodliwe działanie na płód w późniejszym okresie rozwoju, co jest przyczyną jego obumarcia lub deformacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy
Hydroksypropyloceluloza
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Bliстер miękki z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające: 14, 28, 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa, Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16530

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 luty 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19/10/2015