

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STADAZAR, 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*), co odpowiada 11,45 mg losartanu.

Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 28,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 6 – 18 lat.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u pacjentów w wieku ≥ 60 lat), gdy leczenie inhibitorami ACE nie wydaje się być odpowiednie z powodu przeciwwskazań lub działań niepożądanych, zwłaszcza kaszlu. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany inhibitorem ACE, nie należy zmieniać terapii na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca powinna wynosić $\leq 40\%$, a stan pacjentów powinien być ustabilizowany.
- W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki produktu STADAZAR należy połykać popijając szklanką wody.

Tabletki produktu STADAZAR można przyjmować niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie tętnicze

Zwykle stosowana dawka początkowa i podtrzymująca u większości pacjentów wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 3 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 100 mg raz na dobę (rano). Produkt STADAZAR można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazidem).

Nadciśnienie tętnicze u dzieci

Istnieją ograniczone dane, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone

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

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

U dzieci o masie ciała > 50 kg zwykle stosowana dawka wynosi 50 mg raz na dobę.

W wyjątkowych przypadkach, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 100 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u dzieci dawek powyżej 1,4 mg/kg mc. (lub ponad 100 mg) na dobę.

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

Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość przesączania kłębkowego wynosi < 30 ml/min/1,73 m² (patrz też punkt 4.4).

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

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem ≥ 0.5 g/dobę

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

Niewydolność serca

Zwykle dawka początkowa produktu leczniczego STADAZAR u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę zazwyczaj należy stopniowo zwiększać w odstępach jednodobowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę) aż do osiągnięcia zwykle stosowanej dawki podtrzymującej, wynoszącej 50 mg raz na dobę, jeśli jest ona tolerowana przez pacjenta. W leczeniu niewydolności serca losartan jest zwykle stosowany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, produktem naporstnicy i (lub) beta-blokerem.

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

Zwykle stosowana dawka początkowa produktu leczniczego STADAZAR wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od efektu hipotensyjnego można dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę produktu leczniczego STADAZAR do 100 mg raz na dobę.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu losartan jest przeciwwskazany do stosowania

u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości sodu w diecie, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki.

Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego STADAZAR 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 niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8 „Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek - Badania diagnostyczne” oraz „Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu - Badania diagnostyczne”). Dlatego też stężenie potasu jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu należy ściśle kontrolować. Pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny 30-50 ml/ min należy obserwować szczególnie starannie.

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

Zaburzenia czynności wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Nie ma doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też, nie wolno podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). Losartan nie jest również zalecany do stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

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

Podczas leczenia losartanem należy regularnie kontrolować czynność nerek, ponieważ może ona ulec pogorszeniu. Dotyczy to zwłaszcza przypadków gdy losartan podawany jest chorym ze współistniejącymi schorzeniami (gorączka, odwodnienie) mogącymi wpływać na czynność nerek.

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

Przeszczep nerki

Nie ma doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym 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 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

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

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

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

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

Ciąża

Losartanu nie należy stosować podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie losartanem uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (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.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Inne substancje powodujące niedociśnienie takie jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi lekami, które jako główne działanie lub jako działanie niepożądane powodują zmniejszenie ciśnienia krwi, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 do czynnego metabolitu karboksykwasy. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejszał stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężeń 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: amilorydu, 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 tego typu leczenia skojarzonego.

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

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz niselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Takie połączenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w w trakcie jej trwania.

Stosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (tj. dodanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) do leczenia antagonistą receptora angiotensyny II) należy ograniczyć do indywidualnych przypadków i ściśle kontrolować czynność nerek u tych pacjentów. Wyniki niektórych badań wykazały, że u niektórych pacjentów z potwierdzoną miażdżycą, niewydolnością serca lub cukrzycą z uszkodzeniem narządów docelowych, stosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron jest związane z większą częstością występowania nadciśnienia

tętniczego, omdleń, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) w porównaniu do leczenia pojedynczym produktem wpływającym na układ układu renina-angiotensyna-aldosteron.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża

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

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

Ekspozycja na inhibitory receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3). W przypadku wystąpienia ekspozycji na losartan od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz budowy czaszki.

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

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Losartan został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

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

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

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

Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 3000 pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i starszych, dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Niezbym często: senność, ból głowy, zaburzenia snu

Zaburzenia serca

Niezbym często: kołatanie serca, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe

Niezbym często: objawowe niedociśnienie (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych), hipotonia ortostatyczna zależna od dawki, wysypka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbym często: ból brzucha, zaparcie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbym często: osłabienie, zmęczenie, obrzęk

Badania diagnostyczne

Często: hiperkaliemia

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*

*(zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia)

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie

Przewlekła niewydolność serca

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Niezbyt często: ból głowy

Rzadko: parestezje

Zaburzenia serca

Rzadko: omdlenie, migotanie przedsionków, udar naczyniowy mózgu

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie w tym niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: biegunka, nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hiperkaliemia**

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek,

** (często u pacjentów otrzymujących losartan w dawce 150 mg, zamiast 50 mg)

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

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

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie

Badania diagnostyczne

Często: hipoglikemia, hiperkaliemia***

*** (W badaniu klinicznym przeprowadzonym u 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).

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana: niedokrwistość

Zaburzenia serca

Nieznana: omdlenie, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Nieznana: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia żołądka i jelit

Nieznana: biegunka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana: zakażenia dróg moczowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana: objawy grypopodobne

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana: niedokrwistość, trombocytopenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Nieznana: szum w uszach

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości w związku ze stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE; zapalenie naczyń, w tym plamica Schonleina-Henocha.

Zaburzenia układu nerwowego

Nieznana: migrena

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nieznana: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Nieznana: biegunka, zapalenie trzustki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nieznana: złe samopoczucie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Nieznana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana: pokrzywka, świąd, wysypka, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: ból mięśni, ból stawów, rabdomioliza

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Nieznana: zaburzenia wzwodu/impotencja

Badania diagnostyczne

Często: hiponatremia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dostępne dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania będą niedociśnienie i tachykardia. Bradykardia może pojawić przy pobudzeniu układu przywspółczulnego (nerwu błędnego).

Leczenie zatrucia

Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze należy zastosować leczenie wspomagające. Postępowanie zależy od czasu przyjęcia produktu oraz rodzaju i nasilenia objawów. Za priorytet należy przyjąć stabilizację układu krążenia. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie odpowiedniej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta i w razie konieczności należy je wyrównać. Losartanu ani jego czynnych metabolitów nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

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

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Losartan selektywnie blokuje receptor AT_1 . Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E 3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologiczne działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy.

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

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

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2 . Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

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

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

Badanie LIFE

Badanie o nazwie LIFE (*ang. Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy stosującej raz na dobę atenolol w dawce 50 mg. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (<140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy beta-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 doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ($p=0,021$, 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ($p=0,001$, 95% przedział ufności 0,63-0,89).

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

Rasa

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

Badanie RENAAL

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

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

Badaczy poinstruowano, aby zwiększali stopniowo dawkę leku, do dawki 100 mg raz na dobę, w zależności od potrzeb; 72% pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg raz na dobę przez większą część trwania obserwacji. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby. Pacjenci byli obserwowani przez około 4,6 roku (średnio przez 3,4 roku). Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (konieczność dializoterapii lub przeszczepu) lub zgon.

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

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

Badanie HEAAL

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

Pacjenci byli obserwowani przez ponad 4 lata (mediana 4,7 roku). Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania obejmował śmiertelność całkowitą lub hospitalizację z powodu niewydolności serca.

Wykazano, że leczenie losartanem w dawce 150 mg (823 przypadków), w porównaniu z leczeniem losartanem w dawce 50 mg (889 przypadków) wiązało się z 10,1% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (=0,027 95% przedział ufności 0,82-0,99). Było to głównie 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 śmiertelności całkowitej. Niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i hiperkaliemia występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg, niż w grupie otrzymującej dawkę 50 mg, lecz występowanie tych działań niepożądanych nie prowadziło do częstszego 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 pierwszorzędowym punkcie końcowym, jakim były utrzymujące się zaburzenia czynności nerek, w grupie pacjentów leczonych losartanem i w grupie leczonych kaptoprylem. Zaobserwowane podczas badania ELITE I mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w badaniu ELITE II, opisanym poniżej.

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

W tym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) było obserwowanych przez prawie dwa lata (mediana: 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan w większym stopniu wpływa na zmniejszenie śmiertelności całkowitej niż kaptopryl. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazał statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej.

W obu badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy (nie placebo) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca losartan był lepiej tolerowany niż kaptopryl, o czym świadczyła mniejsza częstość występowania 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.

Nadciśnienie u dzieci

Działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu badano w próbie klinicznej, w której uczestniczyło 177 dzieci z nadciśnieniem, w wieku 6 do 16 lat, o masie ciała > 20 kg i szybkością przesączania kłębkowego > 30 ml/min/1,73 m². Dzieci o masie ciała > 20 kg do < 50 kg otrzymywały 2,5, 25 lub 50 mg losartanu na dobę, a dzieci o masie ciała > 50 kg otrzymywały 5, 50 lub 100 mg losartanu na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia losartan podawany jeden raz na dobę zmniejszył ciśnienie krwi w zależności od dawki.

Stwierdzono zależną od dawki reakcję na lek. Związek z reakcją na dawkę stawał się bardzo oczywisty w grupie przyjmującej małą dawkę w porównaniu z grupą przyjmującą średnią dawkę (okres I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), lecz był słabszy gdy porównywano grupę przyjmującą średnią dawkę z grupą przyjmującą dużą dawkę (okres I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Najniższe dawki,

których dotyczyło badanie, 2,5 mg i 5 mg, odpowiadające średniej dobowej dawce 0,07 mg/kg nie wykazały jednakże zgodnej skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego.

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

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

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo i aktywnym komparatorem (amlodypiną) zbadano wpływ losartanu na białkomocz u dzieci z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym (N=60) oraz u dzieci z białkomoczem bez nadciśnienia tętniczego (N=246). Białkomocz definiowano jako stosunek zawartości białka do kreatyniny w moczu $\geq 0,3$. 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 6 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).

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 ze wzrostem o +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) porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy zwiększeniem się białkomoczu, a ciśnieniem tętniczym, jednakże istnieje możliwość, że obniżenie wartości ciśnienia tętniczego spowodowało częściowe zmniejszenie się białkomoczu w grupie pacjentów przyjmujących losartan. Nie badano długoterminowych skutków obniżenia białkomoczu u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

U około jednego procenta badanych stwierdzono minimalne przekształcenie losartanu w czynny metabolit. Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

Wydalanie

Klirensy osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalane w moczu w postaci czynnego metabolitu.

Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki do 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu.

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

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

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

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

Po podaniu doustnym pacjentom z łagodną lub umiarkowaną alkoholową 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 dla losartanu jest około dwa razy większa u pacjentów hemodializowanych.

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

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

Farmakokinetyka u dzieci

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podawanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (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 może być przyczyną jego obumarcia lub wad wrodzonych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
28, 30, 60 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

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

14191

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

06.11.2007.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO