

CHARAKTERYSTYKA PRODUKU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losagen, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu (w postaci soli potasowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 25,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Losagen, 50 mg, tabletki powlekane: okrągłe, białe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat.
- Leczenie choroby nerek u dorosłych 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 i 5.1).
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, jeśli leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) nie jest uważane za odpowiednie z powodu występowania działań niepożądanych, zwłaszcza kaszlu lub przeciwwskazań.
U pacjentów z niewydolnością serca, u których uzyskano stabilizację stanu klinicznego podczas stosowania inhibitora ACE nie należy zmieniać leczenia na losartan.
Fracja wyrzutowa lewej komory powinna wynosić $\leq 40\%$, stan kliniczny pacjenta powinien być stabilny i pacjent powinien mieć ustalony schemat leczenia przewlekłej niewydolności serca.
- Zmniejszenie ryzyka udaru mózgu u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, stwierdzonym w badaniu EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się po 3-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Niektórzy pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści przez zwiększenie dawki losartanu do 100 mg raz na dobę (rano).

Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazyd) (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 na dobę

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego, po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. leki moczopędne, antagoniści wapnia, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1), jak również z insuliną i innymi powszechnie stosowanymi lekami hipoglikemizującymi (np. pochodne sulfonilomocznika, glitazoni i inhibitory glukozydazy).

Niewydolność serca

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w leczeniu niewydolności serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę należy zwiększać w odstępach cotygodniowych (to jest 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę, 100 mg na dobę, aż do maksymalnej dawki 150 mg raz na dobę), w zależności od tolerancji leku przez pacjenta.

Zmniejszanie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, stwierdzonym w badaniu EKG

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 50 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego należy dodać małą dawkę hydrochlorotiazydu i (lub) zwiększyć dawkę losartanu 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) zaleca się dawkę początkową wynoszącą 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i poddawanych dializoterapii:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i poddawanych dializoterapii nie ma potrzeby modyfikacji dawki początkowej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, dlatego losartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

W wieku od 6 miesięcy do mniej niż 6 lat

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 6 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

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

W wieku od 6 do 18 lat

U pacjentów o masie ciała od 20 kg do 50 kg, którzy potrafią połykać tabletki, zalecana dawka to 25 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 50 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosować do uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

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

Z powodu braku danych, nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz również punkt 4.4).

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

Chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg, zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Losagen należy połykać popijając szklanką wody.

Produkt leczniczy Losagen może być podawany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Losagen z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Niedociśnienie i zaburzenia wodno-elektrolitowe

U pacjentów z hipowolemią lub niedoborem sodu na skutek stosowania leków moczopędnych, diety z małą ilością soli, biegunki lub wymiotów, po podaniu dawki początkowej lub po zwiększeniu dawki losartanu, może wystąpić niedociśnienie objawowe. Należy wyrównać powyższe zaburzenia przed rozpoczęciem stosowania losartanu lub należy zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również stosowania leku u dzieci w wieku od 6 do 18 lat.

Zaburzenia elektrolitowe

Zaburzenia elektrolitowe występują często u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z cukrzycą lub bez i wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie leczonej losartanem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy często kontrolować stężenie potasu i kreatyniny w osoczu, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca i stężeniem kreatyniny w osoczu wynoszącym od 30 do 50 ml/min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli kuchennej zawierających potas z losartanem (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych, które wskazują na istotne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, u osób z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki. Brak doświadczenia terapeutycznego ze stosowaniem losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dlatego u osób z ciężką niewydolnością wątroby nie wolno stosować losartanu (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności nerek

W związku z hamowaniem układu renina-angiotensyna opisywano zaburzenia czynności nerek, do niewydolności nerek włącznie (szczególnie u osób, u których czynność nerek zależy od układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, opisywano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi u osób z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki; te zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i 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).

Jeżeli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest bezwzględnie konieczne, powinno być prowadzone tylko pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze powinny być ściśle monitorowane.

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek

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

Podczas stosowania losartanu należy monitorować czynności nerek, ponieważ ich stan może się pogorszyć. Jest to szczególnie istotne, jeśli losartan jest stosowany w obecności zaburzeń (gorączka, odwodnienie), które mogą mieć wpływ na czynności nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE powoduje zaburzenia czynności nerek. Dlatego nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5).

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia ze stosowaniem leku u osób, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania losartanu.

Choroba wieńcowa i zaburzenia naczyniowo-mózgowe:

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u osób z chorobą wieńcową lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi może doprowadzić do zawału serca lub udaru mózgu.

Niewydolność serca

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, u pacjentów z niewydolnością serca, z zaburzeniami czynności nerek lub bez, istnieje ryzyko ciężkiego niedociśnienia i (często ostrej) niewydolności nerek.

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w stosowaniu losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) oraz u pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. W związku z tym w tych grupach pacjentów losartan należy stosować ostrożnie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania losartanu i beta-andrenolityków (patrz punkt 5.1).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu zalecana jest szczególna ostrożność.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem w czasie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia losartanem nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast zaprzestać leczenia losartanem i w razie potrzeby rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Podobnie jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, losartan i inni antagoniści angiotensyny są wyraźnie mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Produkt leczniczy Losagen zawiera laktozę

U pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu kwasu karboksylowego. W badaniu klinicznym wykazano, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejsza stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie losartanu i ryfampicyny (która indukuje enzymy metabolizujące leki) powoduje zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu o 40%. Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane. Nie stwierdzono zmian stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne stosowanie innych leków zatrzymujących potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, takich jak amilorid, triamteren, spironolakton), mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się jednoczesnego podawania tych leków.

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach opisywano takie zmiany w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II. Stosując jednocześnie lit

i losartan należy zachować ostrożność. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, w czasie jego trwania zaleca się monitorowanie stężenia litu w surowicy.

W przypadku stosowania antagonistów angiotensyny II jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (> 3 g/dobę) i nieselektywnymi NLPZ możliwe jest osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne podawanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych oraz NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jak również zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo podczas trwania leczenia.

Dane z badania klinicznego wskazują, 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 do stosowania leków działających na układ RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), podobne ryzyko może występować dla tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, należy rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3). W przypadku wystąpienia narażenia na losartan od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

Noworodki, których matki stosowały losartan, należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania losartanu podczas karmienia piersią, ponieważ brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w tym okresie. Zaleca się podawanie innych leków, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy jednak pamiętać, że w

czasie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych mogą czasami występować zawroty głowy i senność, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki.

4.8 Działania niepożądane

Losartan został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- w kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym pierwotnego nadciśnienia tętniczego, z udziałem > 3000 dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych;
- 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 (patrz badanie LIFE, punkt 5.1);
- w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem > 7700 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badania ELITE I, ELITE II i HEAAL, punkt 5.1);
- w kontrolowanym badaniu klinicznym 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 klinicznym najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych według wskazań				Inne
	Nadciśnienie	Pacjenci z nadciśnieniem i przerostem lewej komory	Przewlekła niewydolność serca	Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek	Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
niedokrwistość			często		częstość nieznana
małopłytkowość					częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					
reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy* i zapalenie naczyń krwionośnych**					rzadko
Zaburzenia psychiczne					
depresja					częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego					

zawroty głowy	często	często	często	często	
senność	niezbyt często				
ból głowy	niezbyt często		niezbyt często		
zaburzenia snu	niezbyt często				
parestezja			rzadko		
migrena					częstość nieznana
zaburzenia smaku					częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika					
zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	często	często			
szumy uszny					częstość nieznana
Zaburzenia serca					
kołatanie serca	niezbyt często				
dławica piersiowa	niezbyt często				
omdlenie			rzadko		
migotanie przedsionków			rzadko		
incydent naczyniowo - mózgowy			rzadko		
Zaburzenia naczyńniowe					
niedociśnienie (ortostatyczne), w tym objawy ortostatyczne zależne od dawki ^{ll}	niezbyt często		często	często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
duszność			niezbyt często		
kaszel			niezbyt często		częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit					
ból brzucha	niezbyt często				
zaparcie	niezbyt często				
biegunka			niezbyt często		częstość nieznana
nudności			niezbyt często		
wymioty			niezbyt często		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
zapalenie trzustki					częstość nieznana

zapalenie wątroby					rzadko
zaburzenia czynności wątroby					częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
pokrzywka			niezbyt często		częstość nieznana
świąd			niezbyt często		częstość nieznana
wysypka	niezbyt często		niezbyt często		częstość nieznana
nadwrażliwość na światło					częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
ból mięśni					częstość nieznana
ból stawów					częstość nieznana
rabdomioliza					częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
zaburzenia czynności nerek			często		
niewydolność nerek			często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
zaburzenia erekcji/ impotencja					częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
astenia	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
zmęczenie	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
obrzęk	niezbyt często				
złe samopoczucie					częstość nieznana
Badania diagnostyczne					
hiperkaliemia	często		niezbyt często ⁺	często ⁺⁺	
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) [§]	rzadko				
zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny i potasu w surowicy			często		
hiponatremia					częstość nieznana
hipoglikemia				często	

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

** w tym plamica Schoenleina-Henocha

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

+ często u pacjentów, którzy otrzymywali 150 mg losartanu zamiast 50 mg losartanu

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

§ zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka; te zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież:

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży wydaje się być podobny do występującego u osób dorosłych. Dane z populacji dzieci i młodzieży 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

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania to niedociśnienie oraz tachykardia. Na skutek pobudzenia układu przywspółczulnego (nerw błędny) może wystąpić bradykardia.

Leczenie zatrucia

Jeśli pojawi się objawowe niedociśnienie, należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od zażycia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów.

Najważniejsze jest ustabilizowanie układu sercowo-naczyniowego. Po doustnym przyjęciu leku wskazane jest podanie odpowiedniej ilości węgla aktywnego. Następnie należy starannie monitorować parametry życiowe, a w razie potrzeby je skorygować.

Ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć poprzez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów angiotensyny II, preparaty proste,
Kod ATC: C 09 CA 01

Losartan jest syntetycznym, doustnym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II, substancja silnie zwężająca naczynia, jest głównym czynnym hormonem w układzie renina-angiotensyna i odgrywa ważną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT₁ obecnym w wielu tkankach (np. w mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywiera szereg ważnych działań biologicznych, między innymi powoduje zwężenie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor AT₁. W badaniach *in vitro* i *in vivo* losartan i jego czynny farmakologicznie metabolit, kwas karboksylowy E-3174 blokują wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II, bez względu na źródło lub drogę jej syntezy.

Losartan nie wykazuje działania agonistycznego ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych ważnych dla regulacji układu krążenia. Losartan nie hamuje też ACE (kininazy II), enzymu rozkładającego bradykininę. W związku z tym nie powoduje nasilenia objawów niepożądanych zależnych od bradykininy.

Podczas stosowania losartanu, zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II, a wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie PRA powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu. Pomimo tego zwiększenia, działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu utrzymują się, co wskazuje na skuteczną blokadę receptora angiotensyny II. Po odstawieniu losartanu PRA i stężenie angiotensyny II powracają do wartości wyjściowych w ciągu 3 dni.

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit mają znacznie większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Czynny metabolit działa 10-40 razy silniej niż losartan, w odpowiednich proporcjach wagowych.

Badania dotyczące nadciśnienia

W kontrolowanych badaniach klinicznych, podawanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało istotne statystycznie zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie wartości ciśnienia po 24 godzinach od podania dawki i po 5-6 godzinach wykazało, że obniżenie ciśnienia utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy został zachowany. Obniżenie ciśnienia tętniczego tuż przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 70-80% działania stwierdzanego 5-6 godzin po podaniu leku.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia (efekt z odbicia). Pomimo wyraźnego obniżenia ciśnienia tętniczego, losartan nie wywiera istotnego wpływu na częstość pracy serca.

Losartan jest tak samo skuteczny u mężczyzn, jak i u kobiet oraz u osób młodszych (poniżej 65 lat) i w podeszłym wieku.

Badanie LIFE

Badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) było randomizowanym badaniem z zastosowaniem potrójnie ślepej próby, z aktywną kontrolą, z udziałem 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat, z udokumentowanym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów losowo przydzielono albo do grupy przyjmującej 50 mg

losartanu raz na dobę albo do grupy przyjmującej 50 mg atenololu raz na dobę. Jeśli nie uzyskano docelowych wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, jeśli była taka potrzeba, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie potrzeby, w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II i beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była łączna chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, oceniana jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. W obu grupach uzyskano istotne obniżenie ciśnienia tętniczego do podobnych wartości. Leczenie losartanem spowodowało zmniejszenie ryzyka o 13% ($p=0,021$, 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem dla pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowny złożony punkt końcowy. Było to przede wszystkim związane ze zmniejszeniem częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru o 25% w porównaniu z leczeniem atenololem ($p=0,001$ 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Rasa

W badaniu LIFE u pacjentów rasy czarnej leczonych losartanem stwierdzono większe ryzyko wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego, czyli incydem sercowo-naczyniowego (np. zawał serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), a w szczególności udaru mózgu niż u pacjentów rasy czarnej leczonych atenololem. Wyniki uzyskane w badaniu LIFE dla losartanu w porównaniu z atenololem w odniesieniu do chorobowości/śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych nie dotyczą więc pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca.

Badanie RENAAL

Badanie RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym prowadzonym na całym świecie, z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z lub bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego. 751 pacjentów otrzymywało losartan.

Celem badania było wykazanie nefroprotekcijnego działania losartanu potasowego, dodatkowo do korzyści związanych z obniżeniem ciśnienia.

Pacjentów z białkomoczem i stężeniem kreatyniny w surowicy 1,3 – 3,0 mg/dl przydzielono losowo do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę z możliwością zwiększenia dawki w razie potrzeby w celu uzyskania obniżenia ciśnienia tętniczego krwi albo do grupy placebo. Badany lek stosowano dodatkowo do konwencjonalnego leczenia przeciwnadciśnieniowego z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów angiotensyny II.

Badaczy poinstruowano, aby w uzasadnionych przypadkach zwiększali dawkę badanego leku do 100 mg na dobę; 72% pacjentów przyjmowało przez większość czasu dawkę 100 mg na dobę. W obu grupach dozwolone było uzupełniające leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (leki moczopędne, antagoniści wapnia, alfa- i beta-adrenolityki oraz leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo) w zależności od potrzeby. Pacjentów obserwowano przez okres do 4,6 roku (średnio 3,4 roku).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był złożony punkt końcowy obejmujący podnoszenie stężenia kreatyniny w surowicy i schyłkową niewydolność nerek (konieczność dializoterapii lub transplantacji) lub zgon.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu ze stosowaniem placebo (359 przypadków) powoduje 16,1% zmniejszenie ryzyka ($p=0,022$) w odniesieniu do ilości pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Dla następujących pojedynczych i ocenianych łącznie elementów pierwszorzędowego punktu końcowego wyniki wykazały istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonych losartanem: 25,3% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy ($p=0,006$); 28,6% zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek ($p=0,002$); 19,9% zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu ($p=0,009$); 21% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub schyłkowej niewydolności nerek ($p=0,01$). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn nie różniła się istotnie między dwiema ocenianymi grupami. W badaniu tym losartan był generalnie dobrze tolerowany, o czym świadczy częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, porównywalna z częstością w grupie placebo.

Badanie HEEAL

Badanie oceny punktu końcowego w niewydolności serca przy zastosowaniu antagonisty angiotensyny II - losartanu (HEAAL) było ogólnosiłowym badaniem kontrolowanym klinicznie, przeprowadzonym u 3834 pacjentów w wieku od 18 do 98 lat z powodu niewydolności serca (klasa II - IV NYHA), którzy nie tolerowali leczenia inhibitorami ACE. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę lub 150 mg losartanu, na tle konwencjonalnej terapii z wyłączeniem inhibitorów ACE.

Wyniki wykazały, że leczenie za pomocą 150 mg losartanu (828 przypadków) w porównaniu z 50 mg losartanu (889 zdarzeń) spowodowało zmniejszenie ryzyka o 10,1% ($p = 0,027$ w 95% przedział ufności, 0,82-0,99) w grupie pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Było to głównie związane ze zmniejszeniem częstości występowania niewydolności serca w trakcie hospitalizacji. Leczenie 150 mg losartanu zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 13,5% w stosunku do 50 mg losartanu ($p = 0,025$ 95% przedział ufności 0,76-0,98). Wskaźnik wszystkich przypadków zgonu nie różnił się istotnie między grupami. Zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia były częstsze w grupie otrzymującej 150 mg niż w grupie 50 mg, ale te działania niepożądane nie doprowadziło do znacząco częstszego przerywania leczenia w grupie stosującej 150 mg.

Badania ELITE I i ELITE II

W badaniu ELITE trwającym ponad 48 tygodni, z udziałem 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie stwierdzono różnic między pacjentami leczonymi losartanem, a pacjentami otrzymującymi kaptopryl w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim były utrzymujące się zaburzenia czynności nerek. Obserwacja uzyskana w badaniu ELITE I, że losartan w porównaniu z kaptoprylem zmniejsza ryzyko zgonu, nie została potwierdzona w późniejszym badaniu ELITE II, opisanym poniżej.

W badaniu ELITE II losartan podawany w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, zwiększana do 25 mg, a następnie 50 mg raz na dobę) porównano z kaptoprylem podawanym w dawce 50 mg 3 razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, zwiększana do 25 mg, a następnie 50 mg 3 razy na dobę). Pierwszorzędowym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność ze wszystkich przyczyn.

W badaniu tym 3152 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) obserwowano przez prawie 2 lata (średnio 1,5 roku), aby określić, czy losartan wykazuje przewagę nad kaptoprylem w zmniejszaniu śmiertelności ze wszystkich przyczyn. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazał żadnej istotnej statystycznie różnicy między losartanem a kaptoprylem w zmniejszaniu śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W obu badaniach klinicznych z lekiem porównawczym (nie placebo) pacjenci z niewydolnością serca lepiej tolerowali losartan niż kaptopryl, co oceniano na podstawie istotnie mniejszej częstości

przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych i istotnie mniejszej częstości występowania kaszlu.

W badaniu ELITE II obserwowano zwiększoną śmiertelność w małych podgrupach (22% pacjentów z niewydolnością serca) przyjmujących beta-adrenolityki.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z 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 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami 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

Niedociśnienie u dzieci i młodzieży

W badaniu klinicznym, z udziałem 177 pacjentów w wieku od 6 do 16 lat, o masie ciała > 20 kg i szybkością przesączenia kłębuszkowego, wynoszącą > 30ml/min/1.73 m², cierpiących na niedociśnienie, ustalono przeciwniedociśnienowe działanie losartanu. Pacjenci, o masie ciała większej niż 20 kg, a mniejszej niż 50 kg otrzymywali 2,5, 25 lub 50 mg losartanu na dobę, a pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg otrzymywali 5, 50 lub 100 mg losartanu na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia stosowania, ze względu na ciśnienie tętnicze, dawka losartanu raz na dobę została obniżona, w zależności od przyjętego schematu dawkowania.

Ogólne wyniki badania wykazały obecność odpowiedzi pacjentów na dawkę. Związek odpowiedzi pacjentów na dawkę był widoczny w grupie pacjentów, przyjmujących niską dawkę losartanu, w porównaniu do pacjentów przyjmujących średnią dawkę (okres I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), natomiast porównując wyniki u pacjentów przyjmujących średnią dawkę leku oraz pacjentów przyjmujących dużą dawkę leku różnica w odpowiedzi pacjentów na dawki zmniejszyła się (okres I: -

11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Najniższe badane dawki 2,5 mg oraz 5 mg, odpowiadające średnim dawkom dziennym 0,07 mg/kg, nie wykazały jednoznacznej skuteczności przeciwnadciśnieniowej. Wyniki te zostały potwierdzone podczas II okresu badania, podczas której pacjenci po upływie trzech tygodni leczenia, losowo przyjmowali losartan lub placebo. Różnica we wzroście ciśnienia w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była największa w grupie przyjmującej średnie dawki leku (6,70 mm Hg średnia dawka vs. 5,38 mmHg wysoka dawka). Wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi było takie samo w każdej grupie, zarówno u pacjentów przyjmujących placebo oraz kontynuujących przyjmowanie losartanu w najniższej dawce, ponownie sugerując, że najniższa dawka leku w każdej grupie nie ma znacznego działania przeciwnadciśnieniowego.

Nie badano długoterminowego wpływu losartanu na wzrost, dojrzewanie oraz ogólny rozwój. Nie określono również długoterminowej skuteczności terapii przeciwnadciśnieniowej opartej na stosowaniu losartanu w dzieciństwie, w celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i umieralności.

W 12-tygodniowym kontrolowanym placebo i substancją czynną (amlodypiną) badaniu klinicznym u dzieci z nadciśnieniem (n=60) i dzieci z normotensją (n=246) z białkomoczem, oceniano wpływ losartanu na białkomocz. Białkomocz zdefiniowano jako stosunek białka do kreatyniny w moczu ≥ 0.3 . Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 18 lat) zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących losartan (n = 30) lub amlodypinę (n = 30). Pacjenci prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego (w wieku od 1 do 18 lat) zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących losartan (n = 122) lub placebo (n = 124). Losartan podawano w dawce 0,7 mg/kg cc. do 1,4 mg/kg cc. (maksymalnie do dawki 100 mg na dobę). Amlodypina była podawana w dawkach od 0,05 mg/kg cc. do 0,2 mg/kg cc. (w maksymalnej dawce 5 mg na dobę).

Ogólnie, po 12 tygodniach leczenia u pacjentów otrzymujących losartan, nastąpiło statystycznie istotne zmniejszenie białkomoczu od wartości początkowej o 35% w porównaniu z 1% wzrostem w grupie amlodypina/placebo ($p \leq 0.001$). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących losartan nastąpiło zmniejszenie białkomoczu od wartości początkowej o -41,5% (95% CI: -29,9; -51,1), w porównaniu ze wzrostem o + 2,4% (95% CI: -22,2; 14,1) w grupie stosującej amlodypinę. Spadek zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego krwi był większy w grupie stosującej losartan (-5,5 / -3,8 mmHg) w porównaniu z grupą stosującą amlodypinę (-0,1/+0,8 mm Hg). U dzieci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym obserwowano niewielki spadek ciśnienia tętniczego w grupie otrzymującej losartan (-3,7 / -3,4 mm Hg) w porównaniu z grupą stosującą placebo. Nie stwierdzono istotnej korelacji między spadkiem ciśnienia krwi i zmniejszeniem białkomoczu. Stwierdzono jednak, że możliwe jest, że spadek ciśnienia tętniczego odpowiada w części za zmniejszenie białkomoczu w grupie leczonej losartanem.

Długoterminowy wpływ losartanu u dzieci z białkomoczem badano przez okres do 3 lat w przedłużonej otwartej fazie dotyczącej bezpieczeństwa, do której zaproszono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli podstawowe 12-tygodniowe badanie. Łącznie w przedłużoną otwartą fazę weszło 268 pacjentów i zostali oni ponownie losowo przydzieleni do grupy stosującej losartan (N = 134) lub enalapryl (N = 134), a 109 pacjentów obserwowanych było ≥ 3 lat (wstępnie określony punkt zakończenia > 100 pacjentów, którzy ukończyli 3 lata obserwacji w okresie przedłużenia). Zakresy dawek losartanu i enalaprylu, podane według uznania badacza, wynosiły odpowiednio od 0,30 do 4,42 mg/kg/dobę i od 0,02 do 1,13 mg/kg/dobę. Maksymalne dobowe dawki 50 mg dla <50 kg masy ciała i 100 mg > 50 kg masy ciała, nie zostały przekroczone dla większości pacjentów podczas przedłużonej fazy badania.

Podsumowując, wyniki przedłużonej fazy bezpieczeństwa pokazują, że losartan był dobrze tolerowany i jego stosowanie prowadziło do długotrwałych spadków białkomoczu bez znaczącej zmiany wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR) w ciągu 3 lat. U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (n = 205), enalapryl miał statystycznie większy wpływ w porównaniu z losartanem na białkomocz (-33,0% (95% CI: -47,2; -15,0 vs -16,6%) w porównaniu z (95% CI: -34,9; 6,8)) i na GFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) w porównaniu z -4,0 (95% CI -13,1 5,0), ml/min /1,73m²). U pacjentów

z nadciśnieniem (n = 49), losartan miał statystycznie większy wpływ na białkomocz (-44,5% (95% CI -64,8, -12,4) w porównaniu z -39,5% (95% CI, -62,5, -2,2)) i na GFR (18,9 (95% CI: 5,2, 32,5) w porównaniu -13,4 (95% CI, -27,3, 0,6)), ml/min/1,73m².

Przeprowadzono otwarte badanie kliniczne dostosowania dawek, w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania losartanu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat z nadciśnieniem tętniczym. Łącznie 101 pacjentów przydzielono losowo do jednej z trzech różnych, otwartych grup dawek początkowych losartanu: niskiej dawki 0,1 mg/kg/dobę (n = 33) średniej dawki 0,3 mg/kg/dobę (n = 34) lub wysokiej dawki 0,7 mg/kg/dobę (n = 34). Wśród nich było 27 dzieci, które zostały zdefiniowane jako dzieci w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy. Dawkę badanego leku zwiększano do następnego poziomu dawki w tygodniach 3, 6 i 9 dla pacjentów, u których nie udało się osiągnąć docelowego ciśnienia tętniczego krwi i którzy nie osiągnęli jeszcze maksymalnej dawki losartanu (1,4 mg/kg/dobę, nieprzekraczającej 100 mg/dobę).

Spośród 99 pacjentów leczonych w ramach badania, 90 (90,9%) pacjentów kontynuowało udział w przedłużonej fazie badania, z kolejnymi wizytami co 3 miesiące. Średni czas leczenia wyniósł 264 dni.

Podsumowując, średni spadek ciśnienia krwi od wartości wyjściowej był podobny we wszystkich grupach (zmiana ciśnienia skurczowego (SBP) od wartości początkowej do 3. tygodnia, wynosiła odpowiednio -7,3, -7,6 i -6,7 mmHg dla grup niskiej, średniej i wysokiej dawki; obniżenie ciśnienia rozkurczowego (DBP) od wartości początkowej do 3. tygodnia 3 wynosiła odpowiednio -8,2, -5,1 i 6,7 mmHg dla grup niskiej, średniej i wysokiej dawki). Jednakże nie stwierdzono statystycznie znaczącego, zależnego od dawki, efektu na ciśnienie skurczowe i rozkurczowe.

Losartan u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat z nadciśnieniem tętniczym, w dawkach do 1,4 mg/kg cc. był na ogół dobrze tolerowany po 12 tygodniach leczenia. Ogólny profil bezpieczeństwa był porównywalny w obu grupach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan dobrze się wchłania po podaniu doustnym i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia z wytworzeniem czynnego metabolitu kwasu karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Biodostępność układowa losartanu potasowego wynosi około 33%. Średnie maksymalne stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu obserwuje się odpowiednio po 1 godzinie i po 3-4 godzinach.

Dystrybucja

Losartan i jego czynny metabolit wiążą się w $\geq 99\%$ z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji wynosi 34 litry.

Metabolizm

Okolo 14% losartanu podanego dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu do czynnego metabolitu. Po doustnym i dożylnym podaniu losartanu znakowanego ¹⁴C radioaktywność krążącego osocza zależy głównie od losartanu i jego czynnego metabolitu. U okolo 1% badanych osób obserwowano minimalne przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

Wydalenie

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio okolo 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio okolo 74 ml/min i 26 ml/min. W przypadku doustnego podawania losartanu okolo 4% podanej dawki wydalą się w postaci niezmięnionej z moczem, a okolo 6% wydalą się z moczem w postaci czynnego

metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu ma charakter liniowy dla doustnych dawek losartanu do 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu potasowego i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy z końcowym okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio około 2 godziny i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę 100 mg, ani losartan, ani jego czynny metabolit nie ulegają istotnej kumulacji w osoczu.

W wydalaniu losartanu potasowego i jego metabolitów znaczenie ma zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po podaniu doustnym losartanu potasowego znakowanego ^{14}C u ludzi, około 35% radioaktywności wykrywa się w moczu, a 58% w kale. Po dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego ^{14}C około 43% radioaktywności wykrywa się w moczu, a 50% w kale.

Charakterystyka grup pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu nie różnią się istotnie od stężeń stwierdzanych u młodych pacjentów z nadciśnieniem.

U kobiet z nadciśnieniem stężenia losartanu w osoczu były nawet dwukrotnie większe niż u mężczyzn z nadciśnieniem, natomiast stężenia czynnego metabolitu w osoczu u mężczyzn i u kobiet nie różniły się.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu po podaniu doustnym były odpowiednio 5 razy i 1,7 raza większe niż u młodych ochotników płci męskiej (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Stężenia losartanu w osoczu nie ulegają zmianie u pacjentów z kliresem kreatyniny większym niż 10 ml/min. U pacjentów dializowanych wartość AUC losartanu jest około dwukrotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu nie ulegają zmianie ani u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ani u pacjentów hemodializowanych.

Ani losartan, ani jego czynny metabolit nie są usuwane z organizmu przez hemodializę.

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

Właściwości farmakokinetyczne losartanu były badane w grupie 50. pacjentów w przedziale wiekowym powyżej 1 miesiąca życia i poniżej 16 lat, którym raz dziennie podawano doustnie losartan w dawce ok 0,54 do 0.77 mg/kg (średnie dawki).

Wyniki pokazały, że formowanie się aktywnego metabolitu następuje we wszystkich grupach wiekowych. Wyniki pokazały bardzo podobne parametry farmakokinetyczne losartanu po podaniu doustnym u noworodków i dzieci od 1 do 3 lat, dzieci w wieku przedszkolny, szkolnym oraz nastolatków. Parametry farmakokinetyczne dla metabolitu były w znacznym stopniu zróżnicowane w różnych grupach wiekowych. W przypadku dzieci w wieku przedszkolnym oraz nastolatków różnice te były statystycznie znaczące. Ekspozycja u noworodków/ dzieci uczących się chodzić była stosunkowo wysoka.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologii ogólnej, genotoksyczności i karcynogenności nie wskazują na żadne szczególne zagrożenie dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych podanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt), zwiększenie stężenia azotu

mocznikowego w surowicy i czasami zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (zmiany w błonie śluzowej, wrzody, nadżerki, krwawienia). Wykazano, że losartan, podobnie jak inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, wywiera niepożądane działanie na późny rozwój płodu, prowadząc do śmierci płodu i wad rozwojowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hydroksypropyloceluloza

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PE/PVDC.

Opakowania zawierające 10, 14, 20, 21, 28, 28 (opakowanie kalendarzowe), 30, 50x1, 56, 60, 98, 98 (opakowanie kalendarzowe), 100, 210, 280 tabletek powlekanych.

Butelki HDPE.

Butelki HDPE z żelazem krzemionkowym jako osuszaczem z polipropylenowym wieczkiem zawierające 100 lub 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14460

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/02/2008
Data przedłużenia pozwolenia: 15/12/2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO