

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Lozart, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza:

Każda tabletki powlekana zawiera 75,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub białawe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z rowkiem dzielącym, z oznaczeniem „APO” po jednej stronie i „LS” oraz „50” po obu stronach linii podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 5,0$ g/dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u pacjentów w wieku 60 lat i starszych), jeżeli nie można zastosować leku z grupy inhibitorów ACE ze względu na działania niepożądane, szczególnie kaszel lub przeciwwskazania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan zdrowia ustabilizował się pod wpływem inhibitora ACE, nie należy zmieniać tego leku na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory powinna wynosić $\leq 40\%$; stan kliniczny powinien zostać ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.
- Zmniejszenie ryzyka udaru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, udokumentowany w zapisie EKG (patrz punkt 5.1 Badanie kliniczne LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Apo-Lozart należy przyjmować popijając tabletki szklanką wody.

Lek można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Nadciśnienie

Zazwyczaj stosowaną dawką początkową i podtrzymującą u większości pacjentów jest 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 3 - 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów w celu uzyskania właściwego działania terapeutycznego może być konieczne zwiększenie dawki dobowej do 100 mg stosowanej raz na dobę (rano). Losartan może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazdem).

Pacjenci pediatryczni z nadciśnieniem tętniczym

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży w wieku 6-16 lat są ograniczone (patrz punkt 5.1). Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania w nadciśnieniu tętniczym u dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca są niewystarczające (patrz punkt 5.2).

Dzieciom o masie ciała 20-50 kg, które są w stanie połykać tabletki zaleca się dawkę 25 mg raz na dobę. W pojedynczych przypadkach dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 50 mg raz na dobę. Dawkowanie należy dostosować uwzględniając ciśnienie tętnicze krwi.

Zazwyczaj stosowaną dawką u pacjentów o masie ciała większej niż 50 kg jest 50 mg raz na dobę. W pojedynczych przypadkach dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 100 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących dawek większych niż 1,4 mg/ kg mc. (lub inaczej więcej niż 100 mg) na dobę u pacjentów pediatrycznych.

Losartan nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są niewystarczające.

Ze względu na brak danych losartan nie jest zalecany u dzieci, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi mniej niż 30 ml/ min./1,73 m² (patrz punkt 4.4).

Losartan nie jest zalecany u dzieci z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

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

Zazwyczaj stosowaną dawką początkową jest 50 mg raz na dobę. Następnie dawkę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę w zależności od ciśnienia tętniczego krwi mierzonego po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Apo-Lozart może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia, lekami blokującymi receptory α - lub β -adrenergiczne i preparatami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy), a także z insuliną i innymi powszechnie stosowanymi preparatami hipoglikemizującymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Niewydolność serca

Zazwyczaj stosowaną dawką początkową u pacjentów z niewydolnością serca jest 12,5 mg losartanu raz na dobę. Na ogół dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach tygodniowych (np. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę) do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej wynoszącej 50 mg losartanu (jedna tabletka leku Apo-Lozart, 50 mg) raz na dobę, uwzględniając tolerancję pacjenta na lek.

Zmniejszenie ryzyka udaru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, udokumentowany w zapisie EKG

Zazwyczaj stosowaną dawką początkową jest 50 mg losartanu raz na dobę. Należy dodatkowo zastosować małe dawki hydrochlorotiazydu i (lub) zwiększyć dawkę do 100 mg losartanu raz na dobę, uwzględniając ciśnienie tętnicze krwi.

Stosowanie u pacjentów z małą objętością płynu wewnątrznaczyniowego

U pacjentów ze zmniejszoną objętością płynu wewnątrznaczyniowego (np. pacjenci leczeni dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym dializowanych nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek losartanu. Brak danych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dlatego losartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak u pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej wynoszącej 25 mg raz na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężka niewydolność 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 opieką lekarską (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie i zaburzenie równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu, szczególnie po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki może wystąpić objawowe niedociśnienie. Objawy mogą wystąpić z powodu stosowania dużych dawek leków moczopędnych, diety ubogosolnej, biegunki lub wymiotów. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Apo-Lozart należy skorygować takie zaburzenia lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci.

Zaburzenia elektrolitowe

Zaburzenia elektrolitowe są częste u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez, z tego względu należy wziąć je pod uwagę. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z istniejącą nefropatią, częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie przyjmującej losartan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Należy dokładnie monitorować stężenie potasu oraz wartość klirensu kreatyniny, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i klirensem kreatyniny w granicach 30-50 ml/min.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie losartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu oraz substytutami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych, stwierdzono zwiększone stężenie losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki losartanu. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie należy stosować losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3, 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów leczonych losartanem (szczególnie u pacjentów, u których prawidłowa czynność nerek zależy od właściwego funkcjonowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, tj. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z istniejącą niewydolnością nerek) obserwowano zmiany w czynności nerek w wyniku hamowania czynności układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych albo zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy krwi. Zmiany te zwykle ustępują po przerwaniu leczenia losartanem. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych albo zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę.

Stosowanie u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością nerek

Losartan nie jest zalecany u dzieci, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi mniej niż 30 ml/min./1,73 m², ze względu na brak badań w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2). Należy regularnie monitorować czynność nerek podczas leczenia losartanem, ponieważ może on pogorszyć czynność nerek. Dotyczy to szczególnie pacjentów, u których występują inne zaburzenia (gorączka, odwodnienie), które mogą wywołać zaburzenia czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE powoduje zaburzenia czynności nerek, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych preparatów.

Pacjenci po przeszczepie nerki

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów po przeszczepie nerki.

Pierwotny hyperaldosteronizm

Na ogół leki przeciwnadciśnieniowe działające w wyniku hamowania układu renina-angiotensyna nie działają u pacjentów z pierwotnym aldosteronizmem. Dlatego, nie zaleca się stosowania losartanu u tych pacjentów.

Choroba wieńcowa serca i choroba naczyniowo-mózgowa

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i chorobą naczyniowo-mózgową może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca, z niewydolnością nerek lub bez, tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, występuje ryzyko ciężkiego niedociśnienia krwi, i (często ostrej) niewydolności nerek.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i jednoczesną ostrą niewydolnością nerek, u pacjentów z ostrą niewydolnością serca (klasa IV wg systemu NYHA), a także u pacjentów z niewydolnością serca i objawową arytmia serca. Dlatego, gdy losartan jest stosowany w tych grupach pacjentów należy zachować ostrożność. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania losartanu i β -adrenolityków (patrz punkt 5.1).

Zwężenie aorty i zastawki dwudzielnej, zaporowa kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych preparatów rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem aorty i zastawki dwudzielnej lub zaporową kardiomiopatią przerostową.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia losartanem, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie losartanu i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Tak jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inne preparaty z grupy antagonistów angiotensyny II są w widoczny sposób mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego

krwi u ludzi rasy czarnej niż u nie-czarnej. Prawdopodobnie jest tak z uwagi na większe powszechnie występowanie stanu zmniejszonego stężenia reniny w populacji ludzi rasy czarnej z nadciśnieniem.

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp), zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy
Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Działanie losartanu obniżające ciśnienie tętnicze może nasilić się podczas jednoczesnego stosowania innych leków o działaniu przeciwnadciśnieniowym. Inne substancje, w tym preparaty o działaniu hipotensyjnym: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna jednocześnie stosowane z losartanem powodują nasilenie jego głównego działania – zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi lub ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 do czynnego metabolitu, którym jest kwas karboksylowy. W badaniach klinicznych wykazano, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejsza całkowity wpływ czynnego metabolitu na organizm człowieka o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne zastosowanie losartanu i ryfampicyny (czynnik aktywujący enzymy metabolizujące) spowodowało zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu w osoczu krwi o 40%. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.

Nie wykazano różnic dotyczących całkowitego wpływu na organizm jednoczesnego leczenia fluwastatyną (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie, jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, stosowanie innych leków powodujących zatrzymanie jonów potasu w organizmie lub mogących zwiększać stężenie potasu we krwi (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloryd, triamteren, spironolakton) lub preparatów, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyna), preparatów uzupełniających ilość potasu w organizmie lub substytutów soli kuchennej, które zawierają potas) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu we krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) obserwowano przemijające zwiększenie stężenia jonów litu w surowicy krwi i jego toksyczności. Bardzo rzadko odnotowano też przypadki z preparatami z grupy antagonistów angiotensyny II.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i losartanu. Jeśli zastosowanie takiego skojarzenia jest konieczne, w okresie ich jednoczesnego stosowania zaleca się monitorowanie stężenia jonów litu w surowicy krwi.

Podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym i nieselektywnymi NSAIDs (niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Jednoczesne stosowanie preparatów z grupy antagonistów angiotensyny II z lekami z grupy NSAIDs może nasilać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek i zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, szczególnie u pacjentów z istniejącą słabą czynnością nerek. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać. Należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo podczas leczenia.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jak dotychczas brak kontrolowanych danych epidemiologicznych odnośnie ryzyka związanego ze stosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA), dlatego podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie losartanu i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na losartan w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), (Patrz także punkt 5.3).

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

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

Laktacja

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania losartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Apo-Lozart, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

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

Brak danych świadczących o wpływie losartanu na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych u niektórych pacjentów preparaty zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi mogą powodować zawroty głowy lub senność, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej została uporządkowana zgodnie z następującą konwencją:

bardzo często: ($\geq 1/10$)

często: ($\geq 1/100$ do $1/10$)

niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $1/100$)

rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1000$)

bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$)

nie znane: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem, nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca, przewlekłą niewydolnością serca, nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z chorobą nerek, najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Nadciśnienie

W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem opisano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, zaburzenia równowagi

Rzadko: senność, ból głowy, zaburzenia snu.

Zaburzenia serca:

Rzadko: kołatanie serca, dławica piersiowa.

Zaburzenia naczyniowe:

Rzadko: objawowe niedociśnienie (zwłaszcza u pacjentów z utratą płynu wewnątrznaczyniowego, np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych), zależne od dawki niedociśnienie ortostatyczne, wysypka.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: ból z okolic brzucha, zaparcie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: astenia, zmęczenie, obrzęk.

Nadciśnienie i przerost lewej komory serca

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z przerostem lewej komory serca odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: zawroty głowy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: astenia, zmęczenie.

Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy.

Rzadko: parestezje.

Zaburzenia serca:

Rzadko: omdlenia, migotanie przedsionków, udar naczyniowy mózgu.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność.

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: astenia/zmęczenie.

Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z proteinurią (badanie kliniczne RENAAL, patrz punkt 5.1) najczęściej występujące działania niepożądane, zależne od losartanu są następujące:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy.

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: astenia/zmęczenie.

Badania diagnostyczne:

Często: hipoglikemia, hiperkaliemia.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nie znane: anemia.

Zaburzenia serca:

Nie znane: omdlenia, kołatanie serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Nie znane: niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nie znane: biegunka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Nie znane: ból pleców.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nie znane: zakażenia dróg moczowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Nie znane: objawy grypopodobne.

Działania niepożądane opisane po wprowadzeniu losartanu do obrotu

Po wprowadzeniu preparatu do obrotu opisano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nie znane: anemia, trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, prowadzący do zwężenia dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów już wcześniej stwierdzano występowanie obrzęku naczynioruchowego po zastosowaniu innych preparatów, także

inhibitorów konwertazy angiotensyny; zapalenie naczyń, w tym również płamica Schönleina-Henocha.

Zaburzenia układu nerwowego:

Nie znane: migrena.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Nie znane: kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nie znane: biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby

Nie znane: zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nie znane: pokrzywka, świąd, wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Nie znane: bóle mięśni, bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Jako wynik hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron opisywano zmiany dotyczące czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka; zmiany te mogą być odwracalne po zakończeniu leczenia losartanem (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne:

W badaniach klinicznych, istotne zmiany standardowych wskaźników laboratoryjnych rzadko wynikały z zastosowania tabletek zawierających losartan. Zwiększenie aktywności AIAT obserwowano rzadko i zwykle przemijało po przerwaniu stosowania leku. Hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy >5,5 mmol/l) w badaniu klinicznym wystąpiła u 1,5% pacjentów z nadciśnieniem. W badaniu klinicznym pacjentów z cukrzycą typu 2 z nefropatią, hiperkaliemia >5,5 mEq/l wystąpiła u 9,9% pacjentów otrzymujących losartan i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4 „Zaburzenia elektrolitowe”).

W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny i potasu w surowicy krwi.

Działania niepożądane występujące u pacjentów pediatrycznych są zbliżone do tych występujących u pacjentów dorosłych. Dane dotyczące stosowania losartanu u dzieci są niewystarczające.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Dane dotyczące przedawkowania losartanu u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są niedociśnienie i tachykardia. Może również wystąpić bradykardia.

Leczenie zatrucia:

Środki zaradcze, które zostaną podjęte zależą od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów toksyczności. Jako priorytet należy potraktować stabilizację układu krążenia. Jeśli losartan został przyjęty doustnie, należy podać odpowiednią dawkę węgla aktywowanego. Następnie należy dokładnie monitorować podstawowe parametry życiowe pacjenta. Jeśli jest to konieczne, parametry te należy odpowiednio skorygować. Ani losartan, ani jego czynny metabolit nie mogą być usunięte za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów angiotensyny II.

Kod ATC: C09C A01.

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II, silny czynnik zwężający naczynia, jest podstawowym aktywnym hormonem w układzie renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem warunkującym patofizjologię nadciśnienia. Angiotensyna II wiąże się ze znajdującymi się w wielu tkankach receptorami AT₁ (np. w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje kilka ważnych reakcji biologicznych, jak zwężenie naczyń krwionośnych i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan wybiórczo hamuje receptor AT₁. W warunkach *in vitro* i *in vivo*, zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit - kwas karboksylowy (E-3174), hamują działanie angiotensyny II, niezależnie od źródła jej pochodzenia i drogi syntezy.

Losartan nie wykazuje działania agonistycznego ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych odgrywających ważną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Ponadto, losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu losartan nie nasila działań zależnych od bradykininy.

Podczas leczenia losartanem, skutek usunięcia ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny, dochodzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA) i w jej wyniku, do wzrostu stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak nawet w przypadku takiego zwiększenia stężenia angiotensyny II, utrzymane jest przeciwnadciśnieniowe działanie losartanu oraz zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu, co wskazuje na skuteczne blokowanie receptorów angiotensyny II. Po odstawieniu losartanu, wartości PRA i angiotensyny II zmniejszają się w czasie 3 dni do wartości wyjściowych.

Losartan oraz jego główny czynny metabolit wykazują znacznie większe powinowactwo do receptorów AT₁ niż do receptorów AT₂. Czynny metabolit jest od 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan w przeliczeniu na dawkę w zależności od masy cząsteczkowej substancji.

Badania kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem:

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że podawanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem prowadziło do statystycznie znamiennego obniżenia zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym 5-6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny, przy zachowaniu naturalnego rytmu dobowego. Działanie przeciwnadciśnieniowe przed podaniem kolejnej dawki stanowiło w przybliżeniu 70% do 80% maksymalnego działania stwierdzonego po 5 do 6 godzinach od zażycia leku.

Przerwanie podawania losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego (czyli tzw. efektu odbicia). Mimo znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, losartan nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca.

Losartan jest równie skuteczny u mężczyzn i kobiet, jak również u młodszych (< 65 lat) i starszych pacjentów z nadciśnieniem.

Badanie kliniczne LIFE:

Badanie Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) dotyczące obniżania ciśnienia tętniczego krwi było randomizowanym badaniem klinicznym, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby oraz aktywnej

kontroli, z udziałem 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem i z udokumentowanym w badaniu EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę lub 50 mg atenololu raz na dobę. Jeśli nie uzyskano pożądanego ciśnienia tętniczego ($< 140/90$ mmHg), jako pierwszy preparat podawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg) i jeżeli było to konieczne, dawkę losartanu lub atenololu zwiększano do 100 mg raz na dobę. Jeżeli było to konieczne, aby uzyskać docelowe ciśnienie tętnicze, pacjentom podawano także inne preparaty przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów angiotensyny II lub leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Średnia długość badania wynosiła 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i dotyczył zachorowalności oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych ocenianych jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. W obu grupach ciśnienie krwi istotnie zmniejszyło się, osiągając zbliżone wartości. 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 obu 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 (np. zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych), a zwłaszcza na wystąpienie udaru mózgu niż pacjenci rasy czarnej leczeni atenololem. Dlatego wyniki badania LIFE dotyczące zachorowalności/śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie leczenia losartanem w porównaniu do leczenia atenololem nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca.

Badanie kliniczne RENAAL:

Badanie Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL) było badaniem klinicznym z grupą kontrolną, prowadzonym na całym świecie z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i proteinurią, ze współistniejącym nadciśnieniem lub z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi. 751 Pacjentów leczono losartanem. Celem badania było dowiedzenie ochronnego działania losartanu potasu na nerki, niezależnie od jego korzystnego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi.

Pacjentów z białkomoczem i stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszącym 1,3-3,0 mg/dl, leczonych w sposób standardowy lekami obniżającymi ciśnienie krwi (z wyłączeniem inhibitorów ACE oraz antagonistów angiotensyny II), losowo przydzielano do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę (dawkę stopniowo zwiększano w razie potrzeby, aż do uzyskania obniżenia ciśnienia tętniczego krwi) lub placebo. Badacze zostali poinstruowani, że jeśli jest to konieczne, należy zastosować dawkę do 100 mg raz na dobę. 72% Pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg na dobę przez większość czasu trwania badania. Inne preparaty przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, antagoniści wapnia, leki blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne oraz preparaty przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo) były dozwolone jako leczenie uzupełniające w obu grupach pacjentów, o ile było to konieczne. Pacjenci byli monitorowani przez okres 4,6 roku (średnio 3,4 roku).

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

Wyniki badania wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) doprowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego o 16,1% ($p = 0,022$). W grupie leczonej losartanem wykazano również znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia następujących składowych pierwszorzędnego punktu końcowego (każdej z osobna i łącznie): ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy o 25,3% ($p = 0,006$), ryzyka schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ($p = 0,002$), ryzyka schyłkowej niewydolności nerek

lub zgonu o 19,9% ($p = 0,009$) oraz ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub sztyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p = 0,01$).

Wszystkie przyczyny wystąpienia umieralności u pacjentów z obydwu grup nie były znacząco różne.

W tym badaniu stwierdzono, że losartan jest na ogół dobrze tolerowany, o czym świadczy fakt, że liczba przypadków zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych była podobna jak w grupie otrzymującej placebo.

Badanie kliniczne ELITE-I i ELITE-II:

W trwającym 48 tygodni badaniu ELITE prowadzonym z udziałem 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim były długotrwałe zaburzenia czynności nerek, między pacjentami leczonymi losartanem a pacjentami otrzymującymi kaptopryl. Zaobserwowane w badaniu ELITE mniejsze ryzyko zgonu podczas stosowania losartanu w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w prowadzonym później badaniu ELITE-II, które opisano poniżej.

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

W opisywanym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) było poddawanych obserwacji przez prawie dwa lata (średnio 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan skuteczniej zmniejsza śmiertelność całkowitą niż kaptopryl. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazał statystycznie znaczącej różnicy między losartanem a kaptoprylem w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej.

Oba badania kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy (nie placebo) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca wykazały, że losartan był lepiej tolerowany niż kaptopryl, co oceniono na podstawie znacznie mniejszej liczby przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz znacznie rzadziej występującego kaszlu.

W badaniu ELITE-II w małych podgrupach pacjentów (liczących 22% wszystkich pacjentów) stosujących β -adrenolityki odnotowano występowanie zwiększonej śmiertelności.

Badania kliniczne u pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem:

Przeciwnadciśnieniowe działanie losartanu zostało ustalone w klinicznym badaniu u 177 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem w wieku 6-16 lat o masie ciała więcej niż 20 kg i pacjentów, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi więcej niż 30 ml/min./1,73 m². Pacjenci o masie ciała 20 – 50 kg otrzymywali 2,5 mg, 25 mg lub 50 mg losartanu na dobę. Pacjenci o masie ciała większej niż 50 kg otrzymywali 5 mg, 50 mg lub 100 mg losartanu na dobę. Ciśnienie tętnicze krwi zmniejszyło się w sposób zależny od dawki po 3 tygodniach podawania losartanu raz na dobę.

Na ogół występowała reakcja pacjenta na dawkę. Reakcja pacjenta na preparat w zależności od dawki była wyraźna podczas porównania grup otrzymujących małe dawki z grupami otrzymującymi średnie dawki (okres I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg). Różnica ta zmniejszała się podczas porównywania grup otrzymujących średnie dawki z grupami otrzymującymi duże dawki (okres I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Badania z małymi dawkami 2,5 mg i 5 mg odpowiadającymi średniej dawce dobowej 0,07 mg/kg mc. nie wykazały konsekwentnie działania przeciwnadciśnieniowego. Wyniki zostały potwierdzone podczas II okresu badań u pacjentów randomizowanych kontynuujących stosowanie losartanu lub placebo po 3 tygodniach leczenia. Różnice w wysokości ciśnienia tętniczego krwi są większe podczas porównywania z placebo i było największe w grupie otrzymującej średnie dawki (6,70 mmHg średnia dawka vs. 5,38 mmHg duża dawka). Bezpośrednie zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi było takie samo u pacjentów otrzymujących placebo i w każdej grupie

kontynuującej leczenie losartanem w małych dawkach. Sugeruje to, że stosowanie małych dawek w każdej grupie nie wywołuje istotnego działania przeciwnadciśnieniowego.

Brak jest badań dotyczących długotrwałego wpływu losartanu na wzrost, dojrzewanie i ogólny rozwój. Brak jest badań dotyczących długotrwałej skuteczności przeciwnadciśnieniowej losartanu stosowanego w dzieciństwie w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z powodu zdarzeń naczyniowo-sercowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym losartan dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i podlega efektowi pierwszego przejścia, tworząc czynny metabolit, który jest kwasem karboksylowym oraz inne nieczynne metabolity. Ogólna biodostępność losartanu potasu wynosi około 33%. Średnie stężenie losartanu występuje we krwi po około 1 godzinie, a jego czynnego metabolitu - po 3 do 4 godzinach.

Dystrybucja:

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit $\geq 99\%$ wiążą się z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry.

Metabolizm:

Okolo 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu znakowanego ^{14}C , obieg znacznika radioaktywnego w osoczu związany jest głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% pacjentów stwierdzono mały stopień konwersji losartanu do czynnego metabolitu. Oprócz czynnego metabolitu występują również nieczynne metabolity losartanu.

Wydalenie:

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min.

Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym około 4% dawki jest wydalone z moczem w postaci nie zmienionej, a około 6% dawki wydalone jest z moczem w postaci czynnego metabolitu.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy z końcowym okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio około 2 godziny i 6-9 godzin.

W wydalaniu losartanu i jego metabolitów znaczenie ma zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. U ludzi po podaniu doustnym/dożylnym leku znakowanego węglem ^{14}C , około 35%/43% radioaktywności wykrywane jest w moczu, a 58%/50% w kale.

Liniowość:

Po doustnym podaniu dawki nie większej niż 200 mg farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu ma przebieg liniowy.

Podczas podawania leku raz na dobę ani losartan, ani jego czynny metabolit nie kumulują się w osoczu w istotnym stopniu.

Właściwości farmakokinetyczne w różnych grupach 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 osób z nadciśnieniem.

U kobiet z nadciśnieniem stężenie losartanu w osoczu było do 2 razy większe niż u mężczyzn z nadciśnieniem, podczas gdy stężenie czynnego metabolitu nie różniło się.

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

Stężenie losartanu w osoczu nie ulega zmianie u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 10 ml/min. U osób hemodializowanych wartość AUC jest dla losartanu około 2 razy większa w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u osób hemodializowanych.

Losartan i jego czynny metabolit nie są usuwane z organizmu za pomocą hemodializy.

Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów pediatrycznych:

Farmakokinetyka losartanu została zbadana u 50 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem w wieku powyżej 1 miesiąca do 16 lat. Preparat był podawany w dawce około 0,54 do 0,77 mg/kg mc. raz na dobę. Wyniki wskazują, że czynny metabolit występuje w każdej grupie wiekowej. Wyniki badań wskazują na występowanie podobnych parametrów farmakokinetycznych losartanu podawanego doustnie niemowlętom i dzieciom, które zaczynają chodzić, dzieciom w wieku przedszkolnym, dzieciom w wieku szkolnym i młodzieży. Parametry farmakokinetyczne czynnego metabolitu różnią się w znacznym stopniu w poszczególnych grupach wiekowych. Różnice te są znamienne statystycznie, gdy porównuje się dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą. Działanie losartanu było stosunkowo silne u niemowląt lub dzieci, które zaczynają chodzić.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz kancerogenności nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) oraz zmiany w obrębie układu pokarmowego (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenia, nadżerki, krwawienia). Podobnie jak inne substancje bezpośrednio wpływające na układ renina-angiotensyna, losartan niekorzystnie oddziałuje na późny okres rozwoju płodu, co jest przyczyną śmierci lub malformacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki (Opadry 20A58706 White IH):

Hypromeloza 6cP
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Butelka:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Butelka HDPE w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 21, 28, 30, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

15536

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

2009.04.28

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010.10.29