

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

LAKEA 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWYKażda tabletkę powlekana zawiera 50 mg potasu losartanu (*Losartanum kalicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania**Nadciśnienie tętnicze**

U większości pacjentów zwykle stosowana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg losartanu raz na dobę. W razie konieczności dawkę można dostosowywać w odstępach co najmniej 1 tygodnia. Reakcję organizmu pacjenta na produkt określa się na podstawie pomiaru ciśnienia tętniczego krwi na krótko przed podaniem kolejnej dawki (zwykle po 24 godzinach).

Maksymalne działanie lecznicze uzyskuje się po upływie 3 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Jeśli działanie przeciwnadciśnieniowe nie jest wystarczające, tę samą dawkę dobową można podawać w dwóch dawkach podzielonych, co u niektórych pacjentów zwiększa skuteczność leczenia.

Niewydolność serca

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj 50 mg losartanu raz na dobę. Na podstawie wartości ciśnienia tętniczego krwi można zdecydować o dodaniu hydrochlorotiazylu w małej dawce i (lub) dawkę produktu Lakea zwiększyć do 100 mg raz na dobę.

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

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

Nie badano stosowania produktu Lakea u pacjentów z cukrzycą typu II i ciężką niewydolnością nerek.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

U niewielkiej liczby pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (np. leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (tzn. z klirensiem kreatyniny od 20 do 50 ml/min) dostosowanie dawki początkowej nie jest konieczne. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub u pacjentów poddawanych dializie zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej, wynoszącej 25 mg raz na dobę.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki (patrz punkt 4.4.)

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku poniżej 75 lat: Dostosowanie dawki początkowej u tych pacjentów nie jest konieczne.

Pacjenci w wieku powyżej 75 lat: Obecne doświadczenie kliniczne w tej grupie pacjentów jest ograniczone, zaleca się jednak zastosowanie mniejszej dawki początkowej (25 mg raz na dobę).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest ograniczone (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne, dotyczące dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 1 miesiąca (patrz punkt 5.2).

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

Dla pacjentów o masie ciała zwiększeni niż 50 kg dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 100 mg raz na dobę. U dzieci nie badano dawek dobowych większych niż 1,4 mg/kg mc. (lub większych niż 100 mg). Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na ograniczoną ilość danych dostępnych dla tej grupy wiekowej.

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

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

Losartan można podawać niezależnie od posiłków.

Losartan można podawać jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość:

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

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Lakea u pacjentów z istotnym hemodynamicznym zwężeniem zastawki serca lub z kardiomiopatią.

Niedociśnienie tętnicze oraz zaburzenia równowagi wodnej i elektrolitowej

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

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Opisywano zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek (zwłaszcza u pacjentów, u których czynność nerek zależy od układu renina-angiotensyna-aldosteron, np. z ciężką niewydolnością serca lub wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek), powstałe na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych, które działają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, opisywano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki. Zmiany te mogą ustąpić po przerwaniu leczenia.

U pacjentów z ciężką chorobą nerek i u pacjentów po przeszczepieniu nerki konieczne jest zachowanie ostrożności, gdyż opisywano rozwój niedokrwistości podczas leczenia produktem Lakea.

Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) upośledza czynność nerek. Z tego względu leczenie skojarzone nie jest zalecane.

Pierwotny hiperaldosteronizm

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

Choroba niedokrwienna serca i choroba mózgowo-naczyniowa

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

Niewydolność serca

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

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

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie, jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub aortalnej, lub ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca.

Pacjenci rasy czarnej

Brak dowodów, że Lakea zmniejsza ryzyko udaru u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory (patrz punkt 5.1).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem w czasie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia losartanem, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie losartanem należy niezwłocznie przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt Lakea zawiera laktozę. 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach farmakokinetycznych nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji

z hydrochlorotiazylem, digoksyną, warfaryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną

i fenobarbitalem. Stwierdzono, że ryfampicyna i flukonazol zmniejszają stężenie czynnego metabolitu losartanu. Nie oceniano znaczenia klinicznego tej interakcji.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Stosowanie potasu losartanu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi nasila działanie zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku jednoczesnego stosowania z tiazydowymi lekami moczopędnymi działanie zmniejszające ciśnienie tętnicze w przybliżeniu sumuje się.

Stężenie potasu w surowicy

Podobnie, jak w przypadku innych leków blokujących angiotensynę II lub hamujących jej działanie, jednoczesne stosowanie losartanu i leków zatrzymujących potas lub zwiększających jego stężenie (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas) może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Skojarzone stosowanie nie jest zalecane.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Stosowanie skojarzone z NLPZ: W przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takich jak inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/dobę i niewybiórcze NLPZ) może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Tak jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym również ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszym osłabieniem czynności nerek. Leczenie skojarzone wymaga ostrożności, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz w systematycznie w trakcie jego trwania.

Lit

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia takiego zagrożenia. Jeśli dalsze stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II nie zostało uznane za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W razie stwierdzenia ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy niezwłocznie przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie alternatywne. Wiadomo, że podawanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje toksyczne działania u płodu ludzkiego (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnione kostnienie czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli ekspozycja na antagonistę receptora angiotensyny II miała miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę nerek i czaszki. Noworodki matek leczonych antagonistami receptora angiotensyny II należy ściśle obserwować, czy nie wystąpi u nich niedociśnienie tętnicze (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Losartan jest na ogół dobrze tolerowany. Działania niepożądane są zwykle łagodne i przemijające, i nie wymagają przerwania leczenia. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych losartanu jest porównywalna do placebo.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość, plamica Schönleina-Henocha, wybroczyny, hemoliza

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk krtani i głośni (powodujące niedrożność dróg oddechowych) i (lub) obrzęk twarzy, gardła, warg i (lub) języka), pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt, dna moczanowa

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Niezbyt często: niepokój, zaburzenia lękowe, napady lęku, splątanie, depresja, niezwykle sny, zaburzenia snu, senność, osłabienie pamięci

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Niezbyt często: nerwowość, parestezje, neuropatia obwodowa, drżenie, migrena, omdlenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie, pieczenie i (lub) kłucie w oku, zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szumy uszne

Zaburzenia serca

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, ból mostka, dławica piersiowa, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, bradykardia zatokowa, tachykardia, tachykardia komorowa, migotanie komór)

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, zakażenia górnych dróg oddechowych, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, choroby zatok

Niezbyt często: uczucie dyskomfortu w gardle, zapalenie gardła, zapalenie krtani, duszność, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej nosa, niedrożność dróg oddechowych

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, nudności, biegunka, niestrawność

Niezbyt często: zaparcie, ból zęba, suchość błony śluzowej w jamie ustnej, wzdęcie, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: łysienie, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, nagłe zaczerwienienie skóry, nadwrażliwość na światło, świąd, wysypka, pokrzywka, pocenie się

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: kurcz mięśni, ból pleców, ból nóg, ból mięśni

Niezbyt często: ból ramion, obrzęk stawów, ból kolan, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle barków, sztywność, ból stawów, zapalenie stawów, ból biodra, fibromialgia, osłabienie siły mięśniowej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: moczenie nocne, częstsze oddawanie moczu, zakażenia układu moczowego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zmniejszone libido, impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, zmęczenie, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: obrzęk twarzy, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: hiperkaliemia, niewielkie zmniejszenie wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny

Niezbyt często: niewielkie zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

Wyniki badań klinicznych

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z przerostem lewej komory serca losartan był na ogół dobrze tolerowany. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego i obwodowego), osłabienie i uczucie zmęczenia.

W badaniu LIFE porównywano działanie losartanu i atenololu u, odpowiednio, 242 i 320 pacjentów i stwierdzono, że liczba pacjentów, u których po raz pierwszy zdiagnozowano cukrzycę była mniejsza w grupie otrzymującej losartan niż w grupie otrzymującej atenolol ($p < 0,001$). W badaniu nie zastosowano placebo, dlatego nie wiadomo, czy obserwowana różnica wynikała z korzystnego działania losartanu, czy była działaniem niepożądanym atenololu.

Losartan był również na ogół dobrze tolerowany w trakcie kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego u pacjentów z cukrzycą typu II i proteinurią. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były osłabienie, uczucie zmęczenia,

zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i duże stężenie potasu we krwi (patrz punkt 4.4, zwłaszcza część dotycząca niedociśnienia tętniczego i zaburzeń wodno-elektrolitowych).

Profil działań niepożądanych u dzieci jest podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów. Ilość danych uzyskanych w populacji pediatrycznej jest ograniczona.

4.9 Przedawkowanie

Doustne podanie losartanu w dawkach, odpowiednio, 1000 mg/kg mc. (3000 mg/m² pc.) i 2000 mg/kg mc. (11800 mg/m² pc.), czyli 500 i 100 razy przekraczających maksymalną dawkę zalecaną u ludzi*, powodowało istotną śmiertelność u myszy i szczurów.

Dane dotyczące przedawkowania losartanu u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze i tachykardia. Może także wystąpić bradykardia spowodowana pobudzeniem układu przywspółczulnego. W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego należy zastosować leczenie podtrzymujące.

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

* dla pacjentów o masie ciała 50 kg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Losartan jest stosowanym doustnie antagonistą receptora dla angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT₁, występującym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wielokierunkowe działanie biologiczne, w tym zwężenie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięśni gładkich. Na podstawie testów biologicznych dotyczących wiązania i działania farmakologicznego stwierdzono, że angiotensyna II wiąże się wybiórczo z receptorem AT₁. Losartan i jego czynny farmakologicznie metabolit – kwas karboksylowy (E-3174), blokują *in vitro* i *in vivo* wszystkie ważne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi jej syntezy. Podczas stosowania losartanu zablokowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza, a zwiększenie aktywności reninowej osocza prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Pomimo to utrzymuje się działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu, co wskazuje na skuteczne zablokowanie receptorów angiotensyny II.

Losartan wiąże się wybiórczo z receptorem AT₁, natomiast nie wiąże się i nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, istotnych dla regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu katalizującego rozkład bradykininy. Dzięki temu ze stosowaniem losartanu nie wiążą się działania nie związane bezpośrednio z blokowaniem receptora AT₁, takie jak nasilenie działania bradykininy, powstawanie obrzęków (1,7% dla losartanu, 1,9% dla placebo) lub uczucie zmęczenia (3,8% dla losartanu, 3,9% dla placebo).

Wykazano, że losartan hamuje reakcje spowodowane działaniem angiotensyny I i angiotensyny II bez wpływu na reakcje wywoływane przez bradykininę, co świadczy o wybiórczym hamowaniu receptora AT₁. W przeciwieństwie do losartanu, inhibitory ACE hamują reakcje spowodowane działaniem angiotensyny I i nasilają reakcje wywoływane przez bradykininę, nie wpływając na reakcję wywoływaną przez angiotensynę II. Jest to przyczyną różnic we właściwościach farmakodynamicznych między losartanem i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Przeprowadzono badanie, w którym oceniano częstość występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami ACE. W przebiegu tego badania, a także kontrolowanych badań nadciśnienia tętniczego stwierdzono, że częstość występowania kaszlu

u pacjentów otrzymujących losartan lub lek, który nie ma związku z występowaniem kaszlu wywołanego przez inhibitor ACE (hydrochlorotiazyd lub placebo) była zbliżona i znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorem ACE. Ponadto ogólna analiza 16 badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 4131 pacjentów wykazała, że częstość spontanicznego zgłaszania kaszlu przez pacjentów leczonych losartanem (3,1%) była zbliżona do grupy placebo (2,6%) lub grupy otrzymującej hydrochlorotiazyd (4,1%), podczas gdy w grupie pacjentów leczonych inhibitorem ACE częstość ta wynosiła 8,8%.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem bez współistniejącej cukrzycy, podawanie potasu losartanu znacznie zmniejszało białkomocz oraz wydalanie albumin i frakcji IgG w moczu. Losartan utrzymuje wskaźnik przesączania kłębuszkowego i zmniejsza frakcję filtracyjną. Ogólnie, losartan powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy (zwykle <24 μmol/l), które utrzymuje się podczas długotrwałego stosowania.

Losartan nie wpływa na czynność autonomicznego układu nerwowego i stężenie noradrenaliny w osoczu.

Potasu losartan podawany w dawkach do 150 mg raz na dobę nie powoduje u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym istotnych klinicznie zmian stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego lub cholesterolu frakcji HDL, oznaczanych na czczo. Ta sama dawka losartanu nie ma wpływu na stężenie glukozy na czczo.

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W badaniach klinicznych podanie losartanu w dawce 50 mg raz na dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego samoistnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znaczne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymywało się w badaniach klinicznych do jednego roku. Pomiar ciśnienia tętniczego przy najmniejszym stężeniu leku w surowicy (24 godziny po podaniu) i przy maksymalnym stężeniu (5 do 6 godzin po podaniu) wykazały względnie równomierne zmniejszanie się ciśnienia tętniczego w ciągu 24 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe było zgodne z naturalnym rytmem dobowym. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego tuż przed przyjęciem kolejnej dawki stanowiło około 70-80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5-6 godzinach od przyjęcia leku. Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi na skutek efektu z odbicia. Mimo znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego podawanie losartanu nie wpływało istotnie na częstość akcji serca.

Działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu w dawce 50 mg jest zbliżone do uzyskiwanego po podaniu enalaprylu w dawce 20 mg raz na dobę, zaś działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu w dawce od 50 mg do 100 mg jest porównywalne do uzyskiwanego po podaniu atenololu w dawce 50 mg do 100 mg raz na dobę. Działanie losartanu w jednorazowej dawce dobowej od 50 mg do 100 mg przez 12 tygodni jest również równoważne działaniu felodypiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu, podawanej w dawce od 5 mg do 10 mg pacjentom w podeszłym wieku (≥65 lat) z nadciśnieniem tętniczym.

Wprawdzie losartan działa przeciwnadciśnieniowo u pacjentów wszystkich ras, jednak podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym reakcja na losartan stosowany w monoterapii jest słabsza niż u osób innych ras.

Jednoczesne podawanie losartanu i tiazydowych leków moczopędnych powoduje sumowanie się działania przeciwnadciśnieniowego.

Badanie LIFE

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

receptora angiotensyny II lub beta-adrenolityków). Średni okres obserwacji wynosił 4,8 lat. Głównym punktem końcowym było połączenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, mierzone jako zmniejszenie łącznej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego. W obydwu grupach ciśnienie tętnicze było znacznie zmniejszone do zbliżonych wartości. W porównaniu z atenololem leczenie losartanem powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego o 13,0% ($p=0,021$; 95% przedział ufności 0,77-0,98). Było to spowodowane głównie zmniejszeniem częstości występowania udaru mózgu. Losartan zmniejszał ryzyko udaru o 25% w porównaniu z atenololem ($p=0,001$; 95% CI 0,63-0,89). Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstość występowania zawału mięśnia sercowego w obydwu grupach terapeutycznych nie różniła się znacząco.

Grupa etniczna

Badaniami objęto 533 pacjentów rasy czarnej. W grupie tej w porównaniu z atenololem leczenie losartanem powodowało zwiększenie o 67% ryzyka wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego ($p=0,33$, 95% CI 1,04-2,66) i zwiększenie o 118% ryzyka udaru mózgu ($p=0,030$, 95% przedział ufności 1,08-4,40).

Badanie RENAAL

Badanie RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 1513 pacjentów z cukrzycą typu II z neuropatią i z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia. 751 pacjentów leczonych było losartanem. Do badania wybrano pacjentów z białkomoczem, u których stosunek stężenia albumin do stężenia kreatyniny był większy niż >25 mg/mmol lub ilość wydalanego białka w moczu przekraczała 500 mg na dobę, a stężenie kreatyniny w surowicy mieściło się w zakresie od 115 do 265 mikromoli/l (dolną granicę zmniejszono do 133 mikromoli/l dla pacjentów o masie ciała powyżej 60 kg). Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę (zwiększanej w razie konieczności w celu uzyskania reakcji ciśnienia tętniczego) lub do grupy placebo, według konwencjonalnej terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi (z wyłączeniem inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny II). Lekarzy prowadzących badanie poinstruowano, aby po miesiącu stopniowo zwiększali dawki badanego leku (w zależności od potrzeb) do 100 mg na dobę. 72% pacjentów przez większość czasu przyjmowało dawkę dobową 100 mg. Pacjenci byli obserwowani przez średnio 3,4 roku.

Wyniki pokazały, że leczenie losartanem (327 zdarzeń) w porównaniu z placebo (359 zdarzeń) powodowało zmniejszenie o 16,1% ($p=0,022$) ryzyka wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego, na który składały się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkowa niewydolność nerek (konieczność dializy lub przeszczepu) lub zgon. Korzyść odniesiona z leczenia przekraczała korzyść wynikającą z samych zmian ciśnienia tętniczego. U pacjentów leczonych losartanem istotne zmniejszenie ryzyka odnotowano dla następujących elementów (pojedynczych i połączonych), wchodzących w skład głównego punktu końcowego: zmniejszenie ryzyka podwojenia wartości stężenia kreatyniny w surowicy o 25,3% ($p=0,006$), zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ($p=0,002$), zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ($p=0,009$), zmniejszenie ryzyka dwukrotnego zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p=0,01$). Współczynnik zgonów ze wszystkich przyczyn nie różnił się znacząco w obydwu grupach.

W odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego wyniki wykazały, że w okresie średnio 3,4 roku białkomocz zmniejszył się w grupie otrzymującej losartan w przybliżeniu o 34,3% ($p<0,001$). Leczenie losartanem zmniejszyło szybkość pogarszania czynności nerek w długoterminowej fazie badania o 13,9%, $p=0,003$ (mediana zmniejszenia szybkości 25,5%, $p<0,0001$), na co wskazuje odwrócenie krzywej zależności stężenia kreatyniny w surowicy od czasu. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w odniesieniu do głównego złożonego punktu końcowego (chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych) między grupą leczoną losartanem (247 zdarzeń) a grupą otrzymującą placebo (268 zdarzeń), chociaż moc statystyczna badania nie była wystarczająca do wykrycia takiej różnicy.

Nadciśnienie tętnicze u dzieci

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan dobrze się wchłania po podaniu doustnym i jest metabolizowany w wątrobie w procesie pierwszego przejścia z wytworzeniem czynnych metabolitów kwasu karboksylowego oraz kilku innych nieczynnych metabolitów. Biodostępność ogólnoustrojowa losartanu wynosi około 33%. Maksymalne stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu uzyskuje się po odpowiednio, 1 i 3 do 4 godzin po podaniu. Ze względu na trawienie produktu leczniczego podczas standardowego posiłku nie stwierdza się znaczącego klinicznie wpływu pokarmu na stężenie losartanu w osoczu.

Dystrybucja

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit wiążą w co najmniej 99% się z białkami osocza, głównie z albuminą. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 l. Badania na szczurach wykazały, że losartan słabo lub w ogóle nie przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Okolo 14% dawki podanego doustnie losartanu przekształcone zostaje do czynnego metabolitu. Po doustnym i dożylnym podaniu soli potasowej losartanu ze znakowanym węglem ^{14}C wykazano, że radioaktywność osocza spowodowana jest głównie przez losartan i jego czynny metabolit. U okolo 1% badanych osób obserwowano znikome przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu. Losartan jest metabolizowany także do związków nieczynnych biologicznie, z których najważniejsze są dwie pochodne powstałe w wyniku hydroksylacji bocznego łańcucha butylowego oraz mniej istotny N-2 tetrazologlukuronid.

Wydalanie

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

Po podaniu doustnym stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejsza się w sposób wielowykładniczy, a końcowy okres półtrwania wynosi dla losartanu około 2 godzin, a dla czynnego metabolitu od 6 do 9 godzin. W przypadku podawania losartanu w dawce 100 mg jeden raz na dobę nie stwierdzono istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu. Losartan i jego metabolit są wydalone z żółcią i w moczu. Po podaniu doustnym losartanu znakowanego węglem ¹⁴C około 35% radioaktywności stwierdza się w moczu, a 58% w kale.

Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

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

Stężenia losartanu w osoczu nie zmieniają się u pacjentów z klirensem kreatyniny większym niż 10 ml/min. U pacjentów poddawanych hemodializie wartość AUC dla losartanu jest około 2-krotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Stężenie w osoczu czynnego metabolitu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych nie zmienia się.

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

Farmakokinetyka u dzieci

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne potasu losartanu oceniano po wielokrotnym podaniu dawki doustnej w kilku badaniach trwających do 3 miesięcy u małp oraz do 1 roku u szczurów i psów. Nie uzyskano wyników, które wykluczyłyby możliwość podawania produktu w dawkach leczniczych.

Nie wykazano działania rakotwórczego potasu losartanu podawanego w największych tolerowanych dawkach szczurom i myszom odpowiednio przez 105 i 92 tygodnie. Największe tolerowane dawki odpowiadały ogólnoustrojowemu narażeniu, odpowiednio na losartan i jego aktywny metabolit, które było 270 i 150 razy większe u szczurów oraz 45 i 27 razy większe u myszy niż narażenie u człowieka po podaniu losartanu w dawce 50 mg.

W badaniach nie dowiedziono bezpośredniego działania genotoksycznego potasu losartanu lub jego głównego, czynnego farmakologicznie metabolitu (E-3174).

Nie stwierdzono wpływu na płodność i zdolność rozrodu samców i samic szczura po doustnym podaniu soli potasowej losartanu w dawkach dobowych, wynoszących odpowiednio 150 mg/kg mc. i 300 mg/kg mc. Dawki te odpowiadały ogólnoustrojowemu narażeniu, odpowiednio na losartan i jego aktywny farmakologicznie metabolit w przybliżeniu 150/125 razy większemu u samców i 300/170 razy większemu u samic szczura niż narażenie u człowieka po podaniu zalecanej dawki dobowej.

Wykazano, że potasu losartan wywołuje następujące działania niepożądane u płodów i noworodków szczura: zmniejszenie masy ciała, śmiertelność i (lub) uszkodzenie nerek. Ponadto w badaniach na szczurach stwierdzono znaczne ilości losartanu i jego aktywnego metabolitu w mleku.

Uznaje się, że opisane działania związane są z narażeniem na lek w późnym okresie ciąży i w okresie laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład otoczki:
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek
Talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11082

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

19.04.2004/17.06.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2010 -12- 2 2

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15