

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LORISTA 12,5 mg, tabletki powlekane
LORISTA 25 mg, tabletki powlekane
LORISTA 50 mg, tabletki powlekane
LORISTA 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg, 25 mg, 50 mg lub 100 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

LORISTA tabletki powlekane 12,5 mg: owalne, lekko wypukłe, koloru żółtego.

LORISTA tabletki powlekane 25 mg: owalne, lekko wypukłe, koloru żółtego, z rowkiem podziału po jednej stronie.

LORISTA tabletki powlekane 50 mg: okrągłe, obustronnie lekko wypukłe, koloru białego, ze ściętymi brzegami i z rowkiem podziału po jednej stronie.

LORISTA tabletki powlekane 100 mg: owalne, lekko wypukłe, koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Lek LORISTA jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

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

Niewydolność serca

Lek LORISTA jest wskazany w leczeniu niewydolności serca, jeśli leczenie inhibitorem ACE jest niewskazane. U pacjentów z niewydolnością serca, która jest skutecznie wyrównana przez inhibitor ACE, nie zaleca się jego zastępowania lekiem LORISTA.

Ochrona nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i proteinurią

Lek LORISTA jest wskazany w celu spowolnienia rozwoju niewydolności nerek u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek LORISTA można przyjmować niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie tętnicze

U większości pacjentów zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu trzech do sześciu tygodni po rozpoczęciu leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki leku do 100 mg raz na dobę.

U pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów wewnątrznaczyniowych (np. u pacjentów leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów hemodializowanych, nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej leku.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie, zaleca się rozpoczęcie leczenia od mniejszej dawki leku. Nie ma doświadczeń ze stosowaniem leku u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie zaleca się podawania losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niewydolność serca

Początkowa dawka leku LORISTA u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę powinno się stopniowo zwiększać w odstępach jednodobowych (np. 12,5 mg, 25 mg, 50 mg na dobę) aż do osiągnięcia zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej (50 mg raz na dobę), w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Lek LORISTA stosuje się zwykle w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i glikozydami naparstnicy.

Zaleca się zwiększanie dawki leku według następującego schematu:

1. tydzień

1.-7. dzień: 1 tabletkę po 12,5 mg raz na dobę

2. tydzień

8.-14. dzień: 1 tabletkę po 25 mg raz na dobę

3. tydzień

15.-21. dzień: 1 tabletkę po 50 mg raz na dobę

4. tydzień

22.-28. dzień: 1 tabletkę po 50 mg raz na dobę

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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku LORISTA wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od wartości ciśnienia tętniczego, można dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę leku do 100 mg raz na dobę.

Ochrona nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i proteinurią

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku LORISTA wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od wartości ciśnienia tętniczego, można zwiększyć dawkę leku do 100 mg raz na dobę po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Lek LORISTA można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. leki moczopędne, antagoniści kanału wapniowego, alfa i beta-adrenolityki oraz leki działające ośrodkowo), a także z insuliną i innymi powszechnie stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodne sulfonilomocznika, glitazony i inhibitory glukozydazy).

Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć możliwość rozpoczęcia leczenia od dawki 25 mg. Zazwyczaj nie ma jednak konieczności dostosowania dawki leku u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat)

Nie ma doświadczeń ze stosowaniem leku u dzieci i młodzieży, dlatego nie należy go podawać w tych grupach wiekowych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na losartan potasowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku.

Ciąża i laktacja.
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość: obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie tętnicze i zaburzenie równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów wewnątrznaczyniowych i (lub) niedoborem sodu na skutek leczenia dużymi dawkami leków moczopędnych, diety niskosodowej, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie. Przed rozpoczęciem leczenia losartanem należy te niedobory wyrównać lub rozpocząć leczenie od mniejszej dawki początkowej leku (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które należy wyrównać. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem stwierdzono częściej hiperkaliemię u osób leczonych losartanem niż w grupie przyjmującej placebo (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane - Wyniki badań laboratoryjnych).

Zaburzenia czynności wątroby

Biorąc pod uwagę dane farmakokinetyczne, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy zmniejszyć dawkę. Brak jest doświadczeń w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie należy podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Odnotowano przypadki zaburzeń czynności nerek, w tym niewydolność nerek, w następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (zwłaszcza u pacjentów, u których czynność nerek zależy od układu renina-angiotensyna-aldosteron, czyli np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek).

Podobnie jak inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, losartan może zwiększać stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki. Zmiany te mogą ustąpić po zakończeniu leczenia. Losartan należy stosować ostrożnie u tych pacjentów.

Konieczne jest kontrolowanie stężenia kreatyniny w surowicy w odpowiednich odstępach czasowych.

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytych przeszczepie nerek.

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zwykle nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, które hamują aktywność układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania leku LORISTA.

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

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

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub bez, istnieje ryzyko (podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna) ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (często ostrej). Brak jest wystarczających doświadczeń klinicznych w zakresie leczenia losartanem pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień IV wg NYHA) oraz pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. U osób należących do wymienionych grup losartan należy stosować ostrożnie.

Zwężenie zastawki dwudzielnej i aortalnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, leczenie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej albo kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu należy prowadzić ostrożnie.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Stwierdzono, że losartan i inni antagoniści angiotensyny, podobnie jak inhibitory konwertazy angiotensyny, mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób czarnej rasy niż u osób innych ras. Prawdopodobnie jest to związane z częstszym występowaniem małego stężenia reniny u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku LORISTA

Lek LORISTA zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu.

W klinicznych badaniach farmakokinetycznych nie stwierdzono klinicznie znamienych interakcji z hydrochlorotiazylem, digoksyną, warfaryną, cymetydyną, fenobarbitalem, ketokonazolem i erytromycyną. Przeprowadzone badanie kliniczne wykazało, że flukonazol zmniejsza stężenie czynnego metabolitu losartanu w osoczu. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną spowodowało zmniejszenie czynnego metabolitu w osoczu. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych interakcji.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów angiotensyny II lub leków hamujących jej działanie, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktanu, triamterenu, amiloridu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna) oraz preparatów uzupełniających potas lub substytutów soli zawierających potas może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania takich preparatów.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku podawania antagonistów angiotensyny II jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. wybiórczymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym [> 3 g na dobę] i nioselektywnymi NLPZ) działanie przeciwnadciśnieniowe może być osłabione.

U pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takich jak indometacyna), w tym również wybiórczych inhibitorów COX-2, może pogorszyć czynność nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą ustąpić po zaprzestaniu leczenia.

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE zauważono przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach podobną zależność obserwowano w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II. Stosując jednocześnie lit i losartan, należy zachować ostrożność. Jeżeli przyjmowanie obu leków jest konieczne, w czasie trwania terapii należy kontrolować stężenie litu w surowicy krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Stwierdzono, że losartan wykazuje działania niepożądane u zarodków i nowo narodzonego potomstwa myszy. Działania te obejmują zmniejszenie masy ciała, zgon i (lub) toksyczny wpływ na nerki. Zgodnie z danymi farmakokinetycznymi te działania przypisuje się ekspozycji na substancję czynną w późnym okresie ciąży i w okresie karmienia.

Dane dotyczące stosowania losartanu u kobiet w ciąży są bardzo nieliczne. U ludzi przepływ nerkowy u płodu, który jest uzależniony od rozwoju układu renina-angiotensyna-aldosteron, rozpoczyna się w

drugim trymestrze ciąży. Dlatego ryzyko dla uszkodzenia płodu zwiększa się w przypadku stosowania losartanu w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Ale stosowanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się z potencjalnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych.

Leki działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna stosowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży mogą spowodować zaburzenia dotyczące płodu lub noworodka (niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek, skąpomocz i (lub) bezmocz, małowodzie, niedorozwój czaszki, wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu) a nawet śmierć.

Opisywano również przypadki niedorozwoju płuc, nieprawidłowości twarzoczaszki i przykurczów kończyn.

Badania na zwierzętach wykazały, że losartan powoduje późne uszkodzenie nerek płodu i noworodka. Uważa się, że przyczyną tego zjawiska jest farmakologiczne działanie losartanu poprzez wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Ze względu na przytoczone powyżej dane stosowanie leku LORISTA jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży podczas leczenia losartanem należy leczenie jak najszybciej przerwać.

Brak danych dotyczących przenikania losartanu do mleka kobiecego. Stwierdzono jednak, że w mleku samic szczurów stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu jest znaczące. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też stosowanie leku, biorąc pod uwagę znaczenie terapii dla zdrowia matki.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Prowadząc pojazd mechaniczny lub obsługując urządzenia mechaniczne, należy jednak pamiętać o tym, że leki przeciwnadciśnieniowe mogą niekiedy powodować zawroty głowy lub senność, zwłaszcza na początku leczenia oraz po zwiększeniu dawki leku.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

- 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 znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość działań niepożądanych według poszczególnych układów narządowych:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

O nieznaney częstości: niedokrwistość, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: nadwrażliwość - reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy (włącznie z obrzękiem krtani i głośni, powodującym niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka); u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy pojawił się już wcześniej w przypadku leczenia innymi lekami, z inhibitorami ACE włącznie; zapalenie naczyń w tym płamica Schönleina-Henocha

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: senność, bóle głowy, zaburzenia snu

Rzadko: parestezje

O nieznaney częstości: migrena

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca, dławica piersiowa

Rzadko: omdlenia, migotanie przedsionków, udar naczyniowy mózgu

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: niedociśnienie objawowe, w tym ortostatyczne

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: ból brzucha, zaparcie, nudności, wymioty

O nieznannej częstości: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby

O nieznannej częstości: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność

O nieznannej częstości: kaszel

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

O nieznannej częstości: ból pleców, bóle mięśni, bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

O nieznannej częstości: zakażenie dróg moczowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, zmęczenie, obrzęki/opuchlizny

O nieznannej częstości: objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne:

- często: hiperkaliemia, hiperglikemia,
- niezbyt często: niewielkie zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy,
- rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne dane o przedawkowaniu u ludzi są nieliczne. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są, w zależności od dawki leku, niedociśnienie i częstoskurcz. Może również wystąpić bradykardia.

Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów. W pierwszej kolejności należy ustabilizować układ krążenia. W przypadku doustnego zażycia leku wskazane jest podanie odpowiedniej dawki węgla aktywowanego. Należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta i w razie konieczności je wyrównywać.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, produkty proste; kod ATC: C09CA01.

Losartan jest syntetycznym, doustnym, niepeptydowym, wybiórczym antagonistą receptorów angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT₁, które znajdują się w licznych tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, gruczole nadnerczowym, nerkach i sercu) wywołując liczne, ważne działania biologiczne, włącznie ze zwężeniem naczyń i uwalnianiem aldosteronu. Angiotensyna II przyspiesza także poliferaację komórek mięśni gładkich.

Losartan wybiórczo hamuje receptory AT₁. Losartan i jego czynny farmakologicznie metabolit, kwas karboksylowy (E 3174) hamują *in vitro* i *in vivo* wszystkie działania fizjologiczne angiotensyny II, bez względu na jej pochodzenie i drogę syntezy.

Podczas podawania losartanu, brak reakcji zwrotnej angiotensyny na wydzielanie reniny, powoduje wzrost aktywności reniny w osoczu. Zwiększona aktywność reninowa osocza powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu. Działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, pomimo podwyższonego stężenia angiotensyny II, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II. Po przerwaniu stosowania losartanu, aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II w osoczu powracają do wartości początkowych w ciągu trzech dni.

Losartan wiąże się wybiórczo z receptorami AT₁, ale nie wiąże się lub nie blokuje innych receptorów hormonalnych lub kanałów jonowych, odgrywających ważną rolę w regulacji czynności serca i układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje ACE (kinaza II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. W związku z tym działania, które nie są bezpośrednio związane z hamowaniem receptorów AT₁ – takie jak potęgowanie działań związanych z bradykininą lub występowanie obrzęków (losartan: 1,7 %, placebo: 1,9 %) – nie są wynikiem leczenia losartanem.

Okazało się, że losartan hamuje odpowiedź na angiotensynę I i angiotensynę II, ale nie bradykininę, co jest zgodne z jego selektywnym mechanizmem działania. Z drugiej strony okazało się, że inhibitory ACE hamują odpowiedź na angiotensynę I, pobudzają odpowiedź na bradykininę i nie wpływają na odpowiedź na angiotensynę II, co odróżnia je farmakodynamicznie od losartanu.

W badaniach, które były przeprowadzone specjalnie w celu oceny częstotliwości występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z częstotliwością występowania kaszlu u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, częstotliwość występowania kaszlu u pacjentów leczonych losartanem lub hydrochlorotiazydem była porównywalna i jednocześnie była znacznie mniejsza w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami ACE. Oprócz tego całościowa analiza 16 podwójnie ślepych prób klinicznych z udziałem 4131 pacjentów, wykazała, że częstotliwość spontanicznych doniesień o kaszlu u pacjentów leczonych losartanem była porównywalna (3,1 %) z częstotliwością u pacjentów leczonych placebo (2,6 %) lub hydrochlorotiazydem (4,1 %). Częstotliwość występowania kaszlu po stosowaniu inhibitorów ACE wynosiła 8,8 %.

Badania dotyczące nadciśnienia

U pacjentów z nadciśnieniem i białkomoczem, bez cukrzycy, zażywanie losartanu znacznie zmniejsza białkomocz, wydalanie frakcji albuminowej i IgG. Losartan nie zmienia szybkości przesączania kłębuszkowego, zmniejsza natomiast frakcję przesączania. Ogólnie losartan zmniejsza stężenie moczanów w surowicy (zwykle <222 mikromoli/l, czyli 0,4 mg/dl). Efekt ten był po przewlekłym leczeniu trwały.

Losartan nie wpływa na odruchy autonomiczne i nie wykazuje trwałego wpływu na stężenie noradrenaliny w osoczu.

U pacjentów z niewydolnością lewej komory serca losartan w dawkach 25 mg i 50 mg poprawiał parametry hemodynamiczne i neurohormonalne, przy czym charakterystyczne były: znaczny wzrost indeksu sercowego i spadek płucnego zaporowego ciśnienia włóscizkowego, układowego oporu naczyniowego, średniego układowego ciśnienia tętniczego i częstości czynności serca oraz obniżenie

poziomu krążącego aldosteronu i noradrenaliny. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia u pacjentów z niewydolnością serca jest uzależnione od dawki leku.

Badania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem samoistnym, podawanie losartanu raz na dobę zmniejszało znacząco i statystycznie znamienne skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi. W badaniach klinicznych trwających do roku, efekty przeciwnadciśnieniowe były długotrwałe. Wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego w czasie, kiedy działanie leku jest najsłabsze (w 24 godziny po podaniu), w porównaniu z wynikami pomiarów w czasie najsilniejszego działania (w 5-6 godzin po podaniu), wykazały, że ciśnienie tętnicze obniża się stosunkowo równomiernie przez 24 godziny. Działanie przeciwnadciśnieniowe było podobne do dziennego, naturalnego rytmu. Spadek ciśnienia tętniczego pod koniec odstępu dawkowania wynosił około 70-80 % efektu, który notowano w 5-6 godzin po podaniu leku. Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem, nie powodowało nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (brak „efektu odbicia”). Pomimo znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, losartan nie wykazywał klinicznie znamiennego wpływu na częstość czynności serca.

Zażywanie losartanu w dawkach 50 mg do 100 mg raz na dobę wykazuje znacznie silniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe niż zażywanie tych samych dawek kaptoprylu raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe 50 mg losartanu raz na dobę jest porównywalne z działaniem 20 mg enalaprylu podawanego raz na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe 50 mg do 100 mg losartanu raz na dobę jest porównywalne z działaniem 50 mg do 100 mg atenololu raz na dobę. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) działanie przeciwnadciśnieniowe po dwunastu tygodniach leczenia losartanem w dawkach 50 mg lub 100 mg raz na dobę jest porównywalne z działaniem 5 mg do 10 mg felodypiny o przedłużonym uwalnianiu.

Losartan jest jednakowo skuteczny w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płci męskiej jak i płci żeńskiej, zarówno w młodym (≤ 65 lat) jak i podeszłym wieku (≥ 65 lat). Chociaż losartan jest lekiem przeciwnadciśnieniowym dla ludzi wszystkich ras, jednak podobnie jak w wypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, przeciętna odpowiedź na leczenie losartanem jako jedynym lekiem była u czarnoskórych pacjentów z nadciśnieniem mniejsza niż u pacjentów rasy białej.

W przypadku jednoczesnego podawania losartanu i tiazydowych leków moczopędnych działanie losartanu obniżające ciśnienie tętnicze jest w przybliżeniu addytywne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Przy pierwszym przejściu przez wątrobę znaczna ilość losartanu ulega biotransformacji, w wyniku, której powstaje czynny metabolit kwas karboksylowy oraz inne nieczynne metabolity. Ogólna biodostępność losartanu wynosi około 33 %. Zażywanie leku z jedzeniem nie wpływa klinicznie znamienne na profil stężeń losartanu w surowicy. Losartan osiąga maksymalne stężenie w godzinę, a jego czynny metabolit (E 3174) w 3 do 4 godziny po zażyciu.

Dystrybucja

Zarówno losartan, jak i E 3174 w ponad 99 % wiążą się z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry. Badania na szczurach wykazały, że losartan bardzo słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Biotransformacja

Okolo 14 % dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu w jego 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. Mały stopień konwersji losartanu do czynnego metabolitu stwierdzono u około 1 % badanych osób. Oprócz czynnego metabolitu powstają również nieczynne metabolity, w tym dwa większe, które powstają przez hydroksylację bocznego łańcucha butylowego i jeden mniejszy – N-2 tetrazol-glukuronid.

Wydalenie

Klirens osoczowy losartanu wynosi około 10 ml/s (600 ml/min), a jego czynnego metabolitu 0, 83 ml/s (50 ml/min). Klirens nerkowy losartanu wynosi 1,23 ml/s (74 ml/min), a jego czynnego metabolitu 0, 43 ml/s (26 ml/min). Po podaniu doustnym, w postaci, niezmienionej z moczem wydalane jest około 4 % dawki leku, a około 6 % podanej doustnie dawki wydalane jest w postaci czynnego metabolitu. Po doustnym podaniu dawki nie większej niż 200 mg, farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu ma przebieg liniowy.

Po doustnym zastosowaniu, stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu obniżają się wielowykładnikowo, przy czym okres półtrwania losartanu wynosi około 2 godziny, a jego czynnego metabolitu 6 do 9 godzin. W trakcie podawania 100 mg raz na dobę ani losartan ani jego czynny metabolit nie kumulują się w osoczu w istotny sposób.

Losartan i jego metabolity są eliminowane z organizmu z żółcią oraz z moczem. Po doustnym podaniu u ludzi losartanu znakowanego ¹⁴C, około 35 % aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, a 58 % w kale.

Zjawiska charakterystyczne u chorych

Po podaniu doustnym u pacjentów z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby, stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu były większe niż u młodych ochotników płci męskiej.

Zarówno losartanu, jak i jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologii ogólnej, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego nie wskazują na istnienie szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności po podaniu losartanu spowodowało zmniejszenie parametrów krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt), zwiększenie stężenia azotu moczniowego w surowicy oraz w pojedynczych przypadkach – zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany żołądkowo-jelitowe (uszkodzenia błony śluzowej, wrzody, nadżerki, krwotoki). Tak jak w przypadku innych substancji działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, wykazano, że losartan wywołuje działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodu, powodując śmierć płodu lub wady rozwojowe.

Losartan wykazuje małą toksyczność ustrojową. Ostra DL₅₀ wynosi u myszy 2248 mg/kg (1124-krotna maksymalna dawka u ludzi). Znacząco większą umieralność stwierdzano u myszy i szczurów po podaniu doustnym losartanu w dawce 1000 mg/kg (500-krotna maksymalna zalecana dawka u ludzi) i 2000 mg/kg (1000-krotna maksymalna zalecana dawka u ludzi).

Losartan powodował spadek masy ciała, umieralność i/lub toksyczne zmiany w nerkach u zarodków i młodych potomków szczurów. W mleku samic szczurów stwierdzano znaczące stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

LORISTA tabletki powlekane 12,5 mg i 25 mg: skrobia kukurydziana, skrobia żelowana, kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian,

cellaktoza (laktoza jednowodna i celuloza); *otoczka* - hypromeloza, talk, glikol propylenowy, tytanu dwutlenek (E 171), żółcień chinolinowa (E 104).

LORISTA tabletki powlekane 50 mg: skrobia kukurydziana, skrobia żelowana, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, cellaktoza (laktoza jednowodna i celuloza); *otoczka*: hypromeloza, talk, glikol propylenowy, tytanu dwutlenek (E 171).

LORISTA tabletki powlekane 100 mg: skrobia kukurydziana, skrobia żelowana, kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, cellaktoza (laktoza jednowodna i celuloza); *otoczka*: hypromeloza, talk, glikol propylenowy, tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

LORISTA tabletki powlekane 12,5 mg, 25 mg i 100 mg
2 lata

LORISTA tabletki powlekane 50 mg
5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

LORISTA tabletki powlekane 12,5 mg
Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 21 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku (3 blistry po 7 sztuk).

Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 28 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku (4 blistry po 7 sztuk lub 2 blistry po 14 sztuk).

LORISTA tabletki powlekane 25 mg
Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 28 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku (4 blistry po 7 sztuk lub 2 blistry po 14 sztuk).

Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 56 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku (8 blistrów po 7 sztuk lub 4 blistry po 14 sztuk).

LORISTA tabletki powlekane 50 mg
Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 28 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku (4 blistry po 7 sztuk lub 2 blistry po 14 sztuk)

Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 56 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku (8 blistrów po 7 sztuk lub 4 blistry po 14 sztuk).

Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 84 tabletki powlekane, w tekturowym pudełku (12 blistrów po 7 sztuk lub 6 blistrów po 14 sztuk).

LORISTA tabletki powlekane 100 mg
Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 28 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku (4 blistry po 7 sztuk lub 2 blistry po 14 sztuk).

Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 56 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku (8 blistrów po 7 sztuk lub 4 blistry po 14 sztuk).

Blistry z folii PCV/PVDC/Aluminium: 84 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku (12 blistrów po 7 sztuk lub 6 blistrów po 14 sztuk).

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO