

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losacor, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkowa powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 260,40 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane, barwy białej, podłużne, obustronnie wypukłe, z jednostronnym poprzecznym nacięciem, o powierzchni gładkiej z niewielkimi nierównościami pochodzącymi z ziarnistości powłoczki.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 6 do 18 lat.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1, Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tabletki zawierające losartanu należy połykać, popijając szklanką wody.

Losacor można przyjmować niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca u większości pacjentów wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 3 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 100 mg raz na dobę (rano).

Losartan można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazdem).

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

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawka może zostać zwiększona do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia.

Losacor może być stosowany z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, lekami blokującymi kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną oraz innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami oraz inhibitorami glukozydazy).

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

Zwykle stosowana dawka początkowa produktu leczniczego Losacor wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od zmian ciśnienia tętniczego należy dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę produktu leczniczego Losacor do 100 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów dializowanych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu losartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie u dzieci

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci z nadciśnieniem w wieku powyżej jednego miesiąca życia (patrz punkt 5.2).

U pacjentów o masie ciała > 20 kg do < 50 kg, którzy potrafią połykać tabletki, zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 50 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosować zgodnie z uzyskaną zmianą wartości ciśnienia tętniczego krwi.

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

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

Z powodu braku danych, nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi < 30 ml/min/1,73 m² (patrz także punkt 4.4).

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

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Obrzęk naczynioworuchowy. Pacjenci z obrzękiem naczynioworuchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni być ściśle obserwowani (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie tętnicze i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Losacor lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci w wieku od 6 do 18 lat.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie stosującej losartan, niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego też należy ściśle kontrolować stężenie potasu w osoczu oraz klirens kreatyniny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca oraz klirens kreatyniny wynoszącym 30 do 50 ml/min.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też nie wolno podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności nerek

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak osoby z ciężką niewydolnością serca lub uprzednio występującymi zaburzeniami czynności nerek). Podobnie, jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki; te zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki.

Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na brak danych, nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębkowego wynosi $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia losartanem należy regularnie kontrolować czynność nerek, ponieważ może się pogarszać. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy losartan podawany jest przy istniejących innych zaburzeniach (gorączka, odwodnienie) mogących wpływać na czynność nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE zaburzało czynność nerek. Dlatego jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane.

Przeszczep nerki

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepie nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania tabletek zawierających losartanu.

Choroba niedokrwienna serca i zaburzenia naczyniowo-mózgowe

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

Niewydolność serca

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

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

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

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę (każda tabletkowa powlekana zawiera 260,40 mg laktozy jednowodnej). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego

wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie losartanem uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania stanów małego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Losartan jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 do czynnego metabolitu karboksykwasy. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejszał ekspozycję czynnego metabolitu o 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, podczas jednoczesnego przyjmowania innych leków, które zatrzymują potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amilorydu, triamterenu, spironolaktonu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyny), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas,

może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie inhibitorem

receptora angiotensyny II uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczne działanie na noworodki (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3). W przypadku wystąpienia narażenia na losartan od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolne badanie ultrasonograficzne czynności nerek oraz rozwoju czaszki.

Należy ściśle obserwować niemowlęta, których matki stosowały losartanu, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Brak jest informacji dotyczących stosowania losartanu podczas karmienia piersią. Dlatego też stosowanie losartanu nie jest wskazane u kobiet karmiących piersią. Preferowane jest wprowadzenie leczenia alternatywnego o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących, zwłaszcza w przypadku, gdy piersią karmione są noworodki lub dzieci urodzone przedwcześnie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Losartan został zbadany w następujących badaniach klinicznych:

- kontrolowane badanie kliniczne, w którym uczestniczyło > 3000 dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat z nadciśnieniem pierwotnym,
- kontrolowane badanie kliniczne, w którym uczestniczyło 177 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym,

- kontrolowane badanie kliniczne, w którym uczestniczyło > 9000 pacjentów w wieku 55-80 lat z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca,
- kontrolowane badanie kliniczne, w którym uczestniczyło > 7700 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca,
- kontrolowane badanie kliniczne, w którym uczestniczyło > 1500 pacjentów w wieku ≥ 31 lat z cukrzycą typu drugiego i białkomoczem.

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

Działania niepożądane wymienione poniżej określono odpowiednio według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Nadciśnienie

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	często
	senność, ból głowy, zaburzenia snu	niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca, dławica piersiowa	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	objawowe niedociśnienie (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych), hipotonia ortostatyczna zależna od dawki, wysypka	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, zaparcie	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie, obrzęk	niezbyt często
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia	często
	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (A1AT)*	rzadko

* zazwyczaj wracała do normy po przerwaniu leczenia losartanem

Pacjenci z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów w wieku 55-80 lat z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie/ zmęczenie	często

Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz: Badania ELITE I oraz ELITE II, Badanie HEAAL, punkt 5.1) zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia	niezbyt często*
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często
	ból głowy	niezbyt często
	parestezje	rzadko
Zaburzenia serca	omdlenie, migotanie przedsionków, incydent naczyniowo-mózgowy	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne	często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka, świąd, wysypka	niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie/ zmęczenie	niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy krwi	często

* często – u pacjentów, którzy otrzymywali losartan w dawce 150 mg zamiast 50 mg

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

W kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 1513 pacjentów w wieku ≥ 31 lat z cukrzycą typu drugiego i białkomoczem (patrz: Badanie RENAAL, punkt 5.1) najczęściej zgłaszano następujące działanie niepożądane związane z przyjmowaniem losartanu:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie/ zmęczenie	często
Badania diagnostyczne	hipoglikemia, hiperkaliemia*	często

* W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu drugiego z nefropatią, u 9,9% pacjentów leczonych losartanem w postaci tabletek i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo rozwinęła się hiperkaliemia ($> 5,5$ mmol/l).

Następujące działania niepożądane występowały częściej u pacjentów otrzymujących losartanu niż u pacjentów przyjmujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	częstość nieznana
Zaburzenia serca	omdlenie, kołatanie serca	częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zakażenia dróg moczowych	częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne	częstość nieznana

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, małopłytkowość	częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioworuchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioworuchowy	rzadko

	występował w przeszłości w związku ze stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE; zapalenie naczyń, w tym płamica Schönleina-Henocha	
Zaburzenia układu nerwowego	migrena	częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja	częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	szum w uszach	częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie trzustki	częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby	rzadko
	nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka, świąd, wysypka, nadwrażliwość na światło	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśniowy, ból stawów, rozpad mięśni prążkowanych	częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji/impotencja	częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie	częstość nieznana
Badania diagnostyczne	hiponatremia	częstość nieznana

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Jako wynik zablokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, zgłaszano przypadki zmian w prawidłowym funkcjonowaniu nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka; nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek były z reguły odwracalne i ustępowały po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)

Dzieci

Profil działań niepożądanych występujących u dzieci jest podobny do profilu działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów dorosłych. Dane dotyczące stosowania losartanu u dzieci są ograniczone.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania mogą być niedociśnienie tętnicze i tachykardia. Może wystąpić brachykardia

w wyniku pobudzenia nerwu błędnego (przywspółczulnego) .

Leczenie zatrucia

Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie, powinno zostać wdrożone leczenie podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsza jest stabilizacja układu krążenia. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie odpowiedniej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta i w razie konieczności należy je wyrównać.

Ani losartanu ani jego czynnych metabolitów nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonistą receptora angiotensyny II.

Kod ATC: C09CA01

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

Losartan selektywnie blokuje receptor AT₁. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E 3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi jej syntezy.

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

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

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

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

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

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

Badanie LIFE

Badanie o nazwie LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym oraz potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy otrzymującej raz na dobę

atenolol w dawce 50 mg. Jeżeli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (<140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II czy beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ($p=0,021$; 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ($p=0,001$; 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego nie różniły się znacząco w leczonych grupach.

Rasa

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

Badanie RENAAL

Badanie o nazwie RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) było kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. 751 pacjentów leczonych było losartanem. Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasowego na nerki, wykraczającego poza i ponad korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi.

Pacjenci z białkomoczem, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,3-3,0 mg/dl, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę, dostosowanej w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego lub do grupy otrzymującej placebo i mogli także stosować konwencjonalne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Badaczy poinstruowano, aby zwiększali stopniowo dawkę leku, do dawki 100 mg raz na dobę, w zależności od potrzeb; 72% badanych pacjentów przyjmowało dawkę dobową 100 mg przez dłuższą część okresu stosowania badanego leku. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby. Pacjenci byli obserwowani przez około 4,6 roku (średnio przez 3,4 roku).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był złożonym punktem końcowym i obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, schyłkową niewydolność nerek (konieczność dializoterapii lub przeszczepu) lub zgon.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu do placebo (359 przypadków) wiązało się z 16,1% zmniejszeniem ryzyka ($p=0,022$) wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Jeśli chodzi o wymienione poniżej indywidualne i połączone składowe pierwszorzędowego punktu końcowego, wyniki wykazały także istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej losartanem: zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny we krwi o 25,3% ($p=0,006$); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ($p=0,002$); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ($p=0,009$); zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p=0,010$).

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

Badanie HEAAL

Badanie o nazwie HEAAL (*Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist*

Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z udziałem 3834 pacjentów wieku od 18 do 98 lat z niewydolnością serca (klasa II-IV według NYHA), u których występowała nietolerancja na leczenie inhibitorami ACE. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej losartan w dawce 150 mg raz na dobę i mogli także stosować konwencjonalne leczenie z wyjątkiem inhibitorów ACE.

Średni okres obserwacji wynosił ponad 4 lata (mediana 4,7 lat). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był złożonym punktem końcowym i obejmował śmiertelność całkowitą lub hospitalizację z powodu niewydolności serca.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem w dawce 150 mg (828 przypadków) w porównaniu do losartanu w dawce 50 mg (889 przypadków) wiązało się z 10,1% zmniejszeniem ryzyka ($p=0,027$; 95% przedział ufności 0,82-0,99) wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego. Było to głównie wynikiem zmniejszenia ilości hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Leczenie losartanem w dawce 150 mg zmniejszało o 13,5% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu do losartanu w dawce 50 mg ($p=0,025$; 95% przedział ufności 0,76-0,98). Wskaźnik śmiertelności całkowitej nie różnił się znacząco w obu badanych grupach. Zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie oraz hiperkaliemia występowały częściej w grupie pacjentów przyjmujących losartan w dawce 150 mg niż w grupie pacjentów przyjmujących losartan w dawce 50 mg. Jednakże, występowanie tych działań niepożądanych nie prowadziło do znacznie częstszego przerywania leczenia pacjentów z grupy otrzymującej losartan w dawce 150 mg.

Badania ELITE I i ELITE II

W badaniu ELITE, trwającym 48 tygodni, przeprowadzonym w grupie 722 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w pierwszorzędownym punkcie końcowym, jakim były utrzymujące się zaburzenia czynności nerek, w grupie pacjentów leczonych losartanem i w grupie leczonych kaptoprylem. Zaobserwowane podczas badania ELITE mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w badaniu ELITE II, opisanym poniżej.

W badaniu ELITE losartan w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg stopniowo zwiększana do 25 mg, potem 50 mg raz na dobę) porównywano z kaptoprylem w dawce 50 mg trzy

razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg stopniowo zwiększana do 25 mg i potem 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędownym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita.

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

W obu badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy (nie placebo) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca losartan był lepiej tolerowany niż kaptopryl, co oceniono na podstawie znacznie mniejszej częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz znacznie mniejszej częstości występowania kaszlu.

Zwiększoną śmiertelność obserwowano w badaniu ELITE II w małych podgrupach (22% wszystkich pacjentów z niewydolnością serca) przyjmujących beta-adrenolityki na początku badania.

Populacja dzieci

Nadciśnienie u dzieci

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 dzieci z nadciśnieniem, w wieku 6 do 16 lat, z masą ciała > 20 kg i szybkością przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min/1,73m² ustalono działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu. Pacjenci o masie ciała > 20 kg do < 50 kg otrzymywali 2,5; 25 lub 50 mg losartanu na dobę, a pacjenci o masie ciała > 50 kg otrzymywali 5; 50 lub 100 mg losartanu na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia losartan podawany raz na dobę zmniejszył ciśnienia krwi w zależności od dawki.

Generalnie występowała reakcja na dawkę. Związek z reakcją na dawkę stawał się bardzo oczywisty w grupie przyjmującej małą dawkę w porównaniu z grupą przyjmującą średnią dawkę (okres I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), lecz był słabszy gdy porównywano grupę przyjmującą średnią dawkę z grupą przyjmującą dużą dawkę (okres I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Najniższe dawki, których dotyczyło badanie, 2,5 mg i 5 mg, odpowiadające średniej dobowej dawce 0,7 mg/kg nie wykazały jednakże zgodnej skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego.

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

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

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo i aktywnym komparatorem (amlodypiną) zbadano wpływ losartanu na białkomocz u dzieci z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym (N=60) oraz u dzieci z białkomoczem bez nadciśnienia tętniczego (N=246). Białkomocz definiowano jako stosunek zawartości białka do kreatyny w moczu na poziomie $\geq 0,3$. Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 18 lat) zrandomizowano do grup przyjmujących losartan (n=30) albo amlodypinę (n=30). Pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku życia do 18 lat) zrandomizowano do grup przyjmujących losartan (n=122) albo placebo (n=124). Losartan podawano w dawkach od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do dawki maksymalnej 100 mg/dobę). Amlodypinę podawano w dawkach od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do dawki maksymalnej 5 mg/dobę).

Ogólnie, po 12 tygodniach leczenia u pacjentów przyjmujących losartan wystąpiło statystycznie znaczące obniżenie białkomoczu w odniesieniu do wartości początkowej o 36% w porównaniu ze zwiększeniem o 1% w grupie placebo/amlodypiny ($p < 0,001$). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących losartan wystąpiło statystycznie znaczące obniżenie białkomoczu w odniesieniu do wartości początkowej o -41,5% (95% przedział ufności -29,9; -51,1) w porównaniu z +2,4% (95% przedział ufności -22,2; 14,1) u pacjentów przyjmujących amlodypinę. Obniżenie wartości zarówno ciśnienia skurczowego jak i ciśnienia rozkurczowego było większe w grupie przyjmującej losartan (-5,5/-3,8 mmHg) w porównaniu z grupą przyjmującą amlodypinę (-0,1/+0,8 mmHg). U pacjentów bez nadciśnienia tętniczego odnotowano niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie otrzymującej losartan (-3,7/-3,4 mmHg) w porównaniu do grupy

przyjmującej placebo. Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy zmniejszeniem się białkomoczu a ciśnieniem tętniczym, jednakże istnieje możliwość, że obniżenie wartości ciśnienia tętniczego spowodowało, częściowo, zmniejszenie się białkomoczu, w grupie pacjentów przyjmujących losartan. Nie badano długoterminowych skutków obniżenia białkomoczu u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem ^{14}C , obieg znacznika radioaktywnego w osoczu związany jest głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% badanych osób stwierdzono minimalne przekształcenie losartanu w czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu powstają nieczynne metabolity.

Wydalenie

Klirens osoczowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio 74 ml/min i 126 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalane z moczem w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się

w sposób wielowykładniczy z końcowym okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio około 2 godziny i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki do 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu.

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

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

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

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

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

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

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

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

Właściwości farmakokinetyczne u dzieci

Farmakokinetyka losartanu została zbadana u 50 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem w wieku > 1 miesiąca do < 16 lat, przyjmujących losartan doustnie, raz na dobę, w dawce około 0,54 do 0,77 mg/kg (średnie dawki).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podawanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Tak jak w przypadku innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, losartan wykazuje szkodliwe działanie na płód w późniejszym okresie rozwoju, co jest przyczyną jego obumarcia lub wad rozwojowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Powidon

Krospowidon

Sodu stearylofumaratan

Otoczka tabletki (*Opadry Y-1-7000 white lub Aqua Polish white 010*):

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku Losacor po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC-Aluminium zawierające 7 lub 10 tabletek powlekanych, umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

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

Pozwolenie nr: 10551

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

29.04.2004 r. / 16.09.2008 r.

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

2011 -06- 2 2