

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 12,5 mg losartanu potasowego, co odpowiada 11,44 mg losartanu.
Substancja pomocnicza:
Losagen, 12,5 mg, tabletki powlekane: 25,27 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkce powlekanej.

Każda tabletką zawiera 25 mg losartanu potasowego, co odpowiada 22,88 mg losartanu.
Substancja pomocnicza:
Losagen, 25 mg, tabletki powlekane: 12,75 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkce powlekanej.

Każda tabletką zawiera 50 mg losartanu potasowego, co odpowiada 45,76 mg losartanu.
Substancja pomocnicza:
Losagen, 50 mg, tabletki powlekane: 25,50 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkce powlekanej.

Każda tabletką zawiera 100 mg losartanu potasowego, co odpowiada 91,52 mg losartanu.
Substancja pomocnicza:
Losagen, 100 mg, tabletki powlekane: 51,00 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkce powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Losagen, 25 mg, 50 mg i 100 mg, tabletki powlekane: Okrągłe, białe tabletki powlekane.

Losagen, 12,5 mg, tabletki powlekane: Okrągłe, niebieskie tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

- Leczenie choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca w przypadku, gdy leczenie inhibitorami ACE nie jest uważane za odpowiednie z powodu niezgodności lub przeciwwskazań. U pacjentów z niewydolnością serca, u których uzyskano stabilizację stanu klinicznego podczas stosowania inhibitora ACE nie należy zmieniać leczenia na losartan. Pacjenci powinni mieć frakcję wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$, a ich stan powinien zostać ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki preparatu Losagen należy połykać popijając szklanką wody. Losagen można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się po 3-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Niektórzy pacjenci mogą odnieść dodatkowe korzyści przez zwiększenie dawki losartanu do dawki 50 mg 2 razy na dobę (jedna tabletka rano i jedna tabletka wieczorem) lub 100 mg raz na dobę, rano. Tabletki Losagen można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazyd).

Niewydolność serca

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w niewydolności serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę należy zwiększać w odstępach cotygodniowych (to jest 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę), aż do osiągnięcia zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej (50 mg raz na dobę) w zależności od stanu pacjenta. W leczeniu niewydolności serca preparat Losagen jest zwykle stosowany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, naparstnicą i (lub) beta-adrenolitykiem.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g na dobę
Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego, po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Tabletki Losagen można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. leki moczopędne, antagoniści wapnia, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo), jak również z insuliną i innymi powszechnie stosowanymi lekami hipoglikemizującymi (np. pochodne sulfonilomocznika, glitazoni i inhibitory glukozydazy).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową:

U niewielkiego odsetka pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) zaleca się dawkę początkową wynoszącą 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów hemodializowanych:

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. W związku z tym nie zaleca się stosowania preparatu Losagen u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat):

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku u dzieci i młodzieży. W związku z tym nie należy stosować preparatu Losagen u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.4 i 6.1).

Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

Ciężka niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obrzęk naczynioruchowy:

Pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) należy starannie obserwować (patrz punkt 4.8).

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej:

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczania soli w diecie, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce i podczas zwiększania dawki. Takie zaburzenia należy skorygować przed podaniem preparatu Losagen lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia elektrolitowe:

Zaburzenia elektrolitowe występują często u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z lub bez współistniejącej cukrzycy, i wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią częstość występowania hiperkalemii była większa w grupie leczonej losartanem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 4.8. „Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek – badania diagnostyczne” i „Doświadczenie po wprowadzeniu preparatu do sprzedaży – badania diagnostyczne”). W związku z tym należy często kontrolować stężenie potasu i kreatyniny w osoczu, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca i stężeniem kreatyniny w osoczu wynoszącym od 1,2 mg/dl do 2,5 mg/dl.

Zaburzenia czynności wątroby:

Biorąc pod uwagę dane farmakokinetyczne, które wskazują na istotne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, u osób z zaburzeniami czynności

wątroby w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dlatego u osób z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować losartanu (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek:

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

Transplantacja nerki:

Brak doświadczenia ze stosowaniem leku u osób po niedawno przebytej transplantacji nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm:

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. W związku z tym nie zaleca się stosowania preparatu Losagen.

Choroba niedokrwienna serca i zaburzenia naczyniowo-mózgowe:

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

Niewydolność serca:

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

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego w stosowaniu losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) oraz u pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. W związku z tym w tych grupach pacjentów losartan należy stosować ostrożnie.

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

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

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy:

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności:

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): W przypadku stosowania antagonistów angiotensyny II jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym (> 3 g/dobę) i nieselektywnymi NLPZ) możliwe jest osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takich jak indometacyna), w tym również selektywnych inhibitorów COX-2, może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek. Zmiany czynności nerek mogą ustąpić po odstawieniu leku.

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach opisywano takie zmiany w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II. Stosując jednocześnie lit i losartan należy zachować ostrożność. Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, w czasie jego trwania zaleca się monitorowanie stężenia litu w surowicy.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania losartanu u kobiet w ciąży. Dane te są niewystarczające, aby można było ocenić potencjalne ryzyko dla płodu w przypadku stosowania preparatu w pierwszym trymestrze ciąży. U ludzi perfuzja nerek płodu, która jest zależna od rozwoju układu renina-angiotensyna-aldosteron, rozpoczyna się w drugim trymestrze; ryzyko dla płodu zwiększa się więc, gdy losartan jest stosowany w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Leki działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, stosowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży, mogą spowodować uszkodzenie płodu i noworodka (niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek, skąpomocz i (lub) bezmocz, małowodzie, hipoplazja czaszki, wewnątrzmaciczne opóźnienie rozwoju) i zgon. Opisywano również przypadki niedorozwoju płuc, wad rozwojowych twarzy i przykurczów kończyn. Badania z losartanem przeprowadzone na zwierzętach wykazały późne uszkodzenie nerek u płodów i noworodków. Uważa się, że mechanizm tego uszkodzenia polega na farmakologicznym działaniu na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, losartan jest przeciwwskazany w czasie ciąży. Jeśli w trakcie leczenia zostanie potwierdzona ciąża, losartan należy odstawić (patrz punkt 4.3).

Laktacja

Nie wiadomo, czy losartan przenika do mleka kobiecego. Wiadomo jednak, że przenika do mleka karmiących samic szczura. Ze względu na możliwe działania niepożądane dla dziecka, losartan jest przeciwwskazany w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Prowadząc samochód lub obsługując urządzenia mechaniczne należy jednak pamiętać, że w czasie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych mogą czasami występować zawroty głowy i senność, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej zdefiniowano w następujący sposób:
bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10000$), częstość występowania nieznana (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych).

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, przewlekłej niewydolności serca oraz nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2 z chorobą nerek, najczęstszym objawem niepożądanym były zawroty głowy.

Nadciśnienie

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania losartanu w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Niezbyt częste: senność, bóle głowy, zaburzenia snu

Zaburzenia serca

Niezbyt częste: kołatanie serca, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt częste: objawowe niedociśnienie (szczególnie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych), zależne od dawki objawy ortostatyczne, wysypka

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt częste: bóle brzucha, zaparcia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt częste: osłabienie, zmęczenie, obrzęki

Pacjenci z nadciśnieniem i przerostem lewej komory

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia ucha i błędnika

Częste: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częste: osłabienie/zmęczenie

Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z niewydolnością serca obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt częste: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bóle głowy

Rzadkie: parestezje

Zaburzenia serca

Rzadkie: omdlenie, migotanie przedsionków, incydent naczyniowo-mózgowy

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt częste: niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt częste: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt częste: biegunka, nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt częste: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt częste: osłabienie/zmęczenie

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 z białkomoczem (badanie RENAAL, patrz punkt 5.1) najczęstsze działania niepożądane związane z lekiem, jakie opisywano odniesieniu do losartanu, były następujące:

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia naczyniowe

Częste: niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częste: osłabienie/zmęczenie

Badania diagnostyczne

Częste: hipoglikemia, hiperkaliemia

Niżej wymienione działania niepożądane występowały częściej u pacjentów przyjmujących losartan niż placebo:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: niedokrwistość

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: omdlenie, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: biegunka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: bóle pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: zakażenia układu moczowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: objawy grypopodobne

Doświadczenie po wprowadzeniu preparatu do sprzedaży

Po wprowadzeniu preparatu do sprzedaży odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: niedokrwistość, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadkie: nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u części tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy wystąpił w przeszłości w związku z podaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE; zapalenie naczyń krwionośnych, w tym plamica Schoenleina-Henocha

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: migrena

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadkie: zapalenie wątroby

Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: bóle mięśni, bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

W związku z hamowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron u pacjentów z grupy ryzyka opisywano zaburzenia czynności nerek do niewydolności nerek włącznie; zaburzenia czynności nerek mogą ustąpić po odstawieniu preparatu (patrz punkt 4.4)

Badania diagnostyczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych stosowanie losartanu rzadko wiązało się z istotnymi klinicznie zmianami w zakresie standardowych parametrów laboratoryjnych. Zwiększenie aktywności ALAT pojawiało się rzadko i zwykle ustępował po odstawieniu preparatu. Hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy >5,5 mmol/l) występowała u 1,5% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, hiperkaliemię >5,5 mEq/l stwierdzono u

9,9% pacjentów leczonych losartanem i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4 „Zaburzenia elektrolitowe”).

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z niewydolnością serca opisywano zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w surowicy krwi.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Jak dotąd brak doświadczeń dotyczących przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobne objawy, zależne od wielkości dawki, to: niedociśnienie, tachykardia, ewentualnie bradykardia.

Leczenie zatrucia

Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od zażycia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsza powinna być stabilizacja układu krążenia. Po doustnym przyjęciu leku wskazane jest podanie odpowiedniej ilości węgla aktywowanego. Następnie należy starannie monitorować parametry życiowe, a w razie potrzeby je skorygować.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

Podczas stosowania losartanu, zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II, a wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie PRA powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu. Pomimo tego zwiększenia, działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszenie stężenia

aldosteronu w osoczu utrzymują się, co wskazuje na skuteczną blokadę receptora angiotensyny II. Po odstawieniu losartanu PRA i stężenie angiotensyny II powracają do wartości wyjściowych w ciągu 3 dni.

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

Badania dotyczące nadciśnienia

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

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

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

Badanie LIFE

Badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) było randomizowanym badaniem z zastosowaniem potrójnie ślepej próby, z aktywną kontrolą, z udziałem 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat, z udokumentowanym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów losowo przydzielono albo do grupy przyjmującej 50 mg losartanu raz na dobę albo do grupy przyjmującej 50 mg atenololu raz na dobę. Jeśli nie uzyskano docelowych wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, jeśli była taka potrzeba, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie potrzeby, w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II i beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

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

zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Rasa:

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

Badanie RENAAL

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

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

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

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

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

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

Badania ELITE I i ELITE II

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

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

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

W obu badaniach klinicznych z lekiem porównawczym (nie placebo) pacjenci z niewydolnością serca lepiej tolerowali losartan niż kaptopryl, co oceniano na podstawie istotnie mniejszej częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych i istotnie mniejszej częstości występowania kaszlu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Losartan dobrze się wchłania po podaniu doustnym i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia z wytworzeniem czynnego metabolitu kwasu karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Maksymalne stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu obserwuje się odpowiednio po 1 godzinie i po 3-4 godzinach.

Biodostępność układowa losartanu potasowego wynosi około 33%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalenie

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Po podaniu doustnym stężenia losartanu potasowego i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy z końcowym okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio około 2 godziny i 6-9 godzin.

Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. W przypadku doustnego podawania losartanu około 4% podanej dawki wydala się w postaci niezmienionej z moczem, a około 6% wydala się z moczem w postaci czynnego metabolitu. W wydalaniu losartanu potasowego i jego metabolitów znaczenie ma zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po podaniu doustnym losartanu potasowego znakowanego ^{14}C u ludzi, około 35% radioaktywności wykrywa się w moczu, a 58% w kale. Po dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego ^{14}C około 43% radioaktywności wykrywa się w moczu, a 50% w kale.

Liniowość

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

Podczas podawania raz na dobę ani losartan, ani jego czynny metabolit nie ulegają istotnej kumulacji w osoczu.

Charakterystyka grup pacjentów

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

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologii ogólnej, genotoksyczności i karcynogenności nie wskazują na żadne szczególne zagrożenie dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych podanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy i czasami zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (zmiany w błonie śluzowej, wrzody, nadżerki, krwawienia). Wykazano, że losartan, podobnie jak inne substancje działające bezpośrednio na

układ renina-angiotensyna, wywiera niepożądane działanie na późny rozwój płodu, prowadząc do śmierci płodu i wad rozwojowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

25 mg, 50 mg, 100 mg

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

12, 5 mg

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy FCF (E 133), Lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

12,5 mg:

2 lata

25 mg, 50 mg i 100 mg:

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PE/PVDC w tekturowym pudełku.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd
Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1AG
Wielka Brytania

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

12,5 mg – 14458; 25 mg – 14459; 50 mg – 14460; 100 mg – 14461;

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

28.02.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.12.2008 r.