

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lozap 50, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Opis produktu:

Białe lub prawie białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach (11,0 x 5,5 mm). Tabletkę można podzielić na połowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie chorób 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 (u pacjentów w wieku ≥ 60 lat), gdy leczenie inhibitorami ACE nie wydaje się być odpowiednie z powodu niezgodności, zwłaszcza kaszlu, lub przeciwwskazania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany inhibitorem ACE, nie należy zmieniać terapii na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić $\leq 40\%$, a ich stan powinien być ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.
- W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki zawierające losartan należy połykać popijając szklanką wody. Losartan można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie tętnicze

Zwykle 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. hydrochlorotiazydem).

Nadciśnienie tętnicze u dzieci

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci z

nadciśnieniem w wieku powyżej jednego miesiąca życia (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Dla 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. Zalecana dawka dla pacjentów, którzy nie potrafią połknąć tabletki to 0,7 mg/kg mc. raz na dobę (do 25 mg na dobę, w wyjątkowych przypadkach dawka dobową może być większa niż 25 mg, maksymalna dawka to 50 mg na dobę). Dawkowanie należy dostosować zgodnie z reakcją dotyczącą zmiany ciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentów o masie ciała > 50 kg zwykle 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 dawek powyżej 1,4 mg/kg mc. (lub ponad 100 mg) na dobę u pacjentów pediatrycznych.

Losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania w tych grupach pacjentów.

Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość przesączania kłębkowego wynosi < 30 ml/min/1,73 m² (patrz też punkt 4.4).

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

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem ≥ 0,5 g/dobę

Zwykle 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 krwi, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, lekami blokującymi kanały wapniowe, alfa lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną i innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonylomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Niewydolność serca

Zwykle stosowana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę na ogół należy stopniowo zwiększać w odstępach jednodobowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę) aż do osiągnięcia zwykle stosowanej dawki podtrzymującej, wynoszącej 50 mg raz na dobę, jeśli jest ona tolerowana przez pacjenta.

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

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

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej:

W przypadku pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (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 jest konieczne dostosowanie początkowego dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych.

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 pacjentów w wieku podeszłym:

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

4.3 Przeciwwskazania

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

2. i 3. trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość:

Obrzęk naczynioruchowy. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni być pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem losartanu lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci.

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 pacjentów leczonych losartanem niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8 „Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek - Badania diagnostyczne” oraz „Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu - Badania diagnostyczne”). Dlatego też stężenie potasu jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu należy ściśle kontrolować, szczególnie ściśle obserwować należy pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny od 30 do 50 ml/min. Jednoczesne stosowanie losartanu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli zawierających potas nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak jest 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).

Losartan nie jest również zalecany do stosowania 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 wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika w krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki.

Stosowanie u pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość 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 schorzeniach (gorączka, odwodnienie) mogących wpływać na czynność nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE zaburzało czynność nerek. Dlatego ich jednoczesne 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 aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania tabletek zawierających losartan.

Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo-mózgowe

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

Niewydolność serca

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-blokerami 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, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Ciąża

Losartanu nie należy stosować podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie losartanem uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania 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

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 przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi lekami, które jako główne działanie lub 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) zmniejsza stężenie czynnego metabolitu o około 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: amiloridu, triamterenu, spironolaktanu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna), 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 (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 połączenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w późniejszym czasie.

4.6 Cięża i laktacja

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 wpływu 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 lekiem blokującym receptor angiotensyny uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na leczenie losartanem podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zmniejszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3). W przypadku wystąpienia ekspozycji na losartan od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały losartan należy ściśle obserwować w celu sprawdzenia czy nie wystąpiło niedociśnienie (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lozap 50 z powodu braku danych dotyczących stosowania antagonistów receptora angiotensyny II podczas karmienia piersią. Zaleca się stosowanie innego leczenia, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

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

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono zgodnie z następującym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, przewlekłej niewydolności serca jak również nadciśnienia i cukrzycy typu 2 z zaburzeniami czynności nerek, najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem losartanu, dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Niezbyt często: senność, ból głowy, zaburzenia snu

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca, dławica piersiowa

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: 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.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: ból brzucha, zaparcie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie, obrzęk

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie lub zmęczenie

Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z niewydolnością serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy

Rzadko: parestezje

Zaburzenia serca:

Rzadko: omdlenie, migotanie przedsionków, udar naczyniowy mózgu

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: niedociśnienie w tym niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: biegunka, nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: osłabienie lub zmęczenie

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (badanie RENAAL, patrz punkt 5.1) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem, które zgłaszano dla losartanu były następujące:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie lub zmęczenie

Badania diagnostyczne:

Często: hipoglikemia, hiperkaliemia

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nie znana: niedokrwistość

Zaburzenia serca:

Nie znana: omdlenie, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe:

Nie znana: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nie znana: biegunka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Nie znana: ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nie znana: zakażenia dróg moczowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Nie znana: objawy grypopodobne

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nie znana: niedokrwistość, trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, 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 naczynioruchowy występował w przeszłości w związku ze stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE; zapalenie naczyń, w tym plamica Schonleina-Henocha.

Zaburzenia układu nerwowego:

Nie znana: migrena

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Nie znana: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nie znana: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby

Nie znana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Nie znana: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Nie znana: ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia nerek:

W następstwie hamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)

Badania diagnostyczne:

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że rzadko występowały kliniczne istotne zmiany wyników standardowych badań laboratoryjnych związane ze stosowaniem tabletek zawierających losartan. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) występowało rzadko i zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia. Hiperkaliemię (stężenie potasu w surowicy krwi $>5,5$ mmol/l) obserwowano u 1,5% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, hiperkaliemię $>5,5$ mEq/l obserwowano u 9,9% pacjentów leczonych tabletkami zawierającymi losartan i u 3,4% pacjentów leczonych placebo (patrz punkt 4.4 „Zaburzenia równowagi elektrolitowej”).

W kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z niewydolnością serca, zgłaszano zwiększenie stężenia mocznika w krwi, kreatyniny w surowicy krwi oraz potasu w surowicy krwi.

Profil działań niepożądanych u dzieci wydaje się być podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Dane dotyczące populacji pediatrycznej są ograniczone.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dotychczas brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami, zależnymi od stopnia przedawkowania są: niedociśnienie, tachykardia, możliwa jest bradykardia.

Leczenie zatrucia

Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku oraz rodzaju nasilenia objawów. Za priorytet należy przyjąć stabilizację układu krążenia. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności parametry życiowe należy wyrównać. Losartanu ani jego czynnych metabolitów nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnadciśnieniowy, antagonistą receptora dla angiotensyny II, kod ATC: C 09 CA 01

Mechanizm działania:

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II, lek 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 zężanie 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 pochodzenia 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 zakończeniu 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 podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znaczne 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 zmniejszenie 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 stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (brak efektu „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu nie miało istotnego klinicznie 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 (ang. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy stosującej raz na dobę atenolol w dawce 50 mg. Jeśli 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 receptora 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 zmniejszyło ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ($p=0,001$, 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

Rasa

W badaniu LIFE stwierdzono, że pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorzędowego 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 (ang. 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, dostosowywanej 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% pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg raz na dobę 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 z placebo (359 przypadków) wiązało się z 16,1% zmniejszeniem ryzyka ($p=0,22$) 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 w surowicy 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 krwi lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p=0,01$). 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.

Badania ELITE I i ELITE II

W badaniu ELITE, trwającym 48 tygodni, przeprowadzonym w grupie 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w pierwszorzędowym 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). Pierwszorzędnym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita.

W tym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień 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. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazał statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej.

W obu badaniach klinicznych z grupa 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.

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 kłębkowego > 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 jeden raz na dobę zmniejszył ciśnienie 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 0,07 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 mm Hg 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 i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowej skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego losartanem w dzieciństwie w odniesieniu do zmniejszania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i umieralności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, w wyniku czego powstaje czynny metabolit - kwas karboksylowy i inne nieaktywne metabolity.

Dostępność biologiczna losartanu w postaci tabletek wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i 3-4 godzinach.

Dystrybucja

Losartan i jego czynny metabolit w około 99% są związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry.

Metabolizm

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu do czynnego metabolitu. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem ¹⁴C aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% badanych pacjentów przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu było minimalne.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieaktywne.

Wydalenie

Klirensy osoczowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym około 4% dawki wydalone jest w postaci niezmienionej w moczu, a około 6% wydalone jest w moczu 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, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin. Podczas podawania dawki 100 mg raz na dobę ani losartan, ani jego czynny metabolit nie kumulują się w osoczu.

Wydalenie losartanu i jego metabolitów odbywa się z żółcią i z moczem. Po doustnym/dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem ¹⁴C około 35%/43% aktywności promieniotwórczej stwierdza 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 krwi 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 krwi nie różniło się u kobiet i mężczyzn.

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

Stężenia losartanu w osoczu krwi nie zmieniają się u pacjentów z klirensem kreatyniny większym niż 10 ml/minutę. W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, wartość AUC dla losartanu jest około dwa razy większa u pacjentów hemodializowanych.

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

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

Farmakokinetyka u dzieci

Przeprowadzono badania dotyczące farmakokinetyki losartanu, w których uczestniczyło 50 dzieci z nadciśnieniem, w wieku > 1 miesiąca do < 16 lat, przyjmujących losartan doustnie w dawce wynoszącej 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 jest z grubsza podobna u niemowląt i dzieci uczących się chodzić, dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz u młodzieży. Parametry farmakokinetyczne metabolitu różniły się w znacznym stopniu w 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 malformacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Album Sepifilm 752 [hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, makroglu 2000 stearynian, tytanu dwutlenek]

Makrogol 6000.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Brak.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1. Blister z folii Aluminium/Aluminium, pudełko tekturowe, ulotka dla pacjenta.
 2. Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium, pudełko tekturowe, ulotka dla pacjenta.
- Wielkość opakowania: 30, 60 i 90 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva a.s., Nitrianska 100, 92027 Hlohovec, Republika Słowacka

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

Pozwolenie nr 12158

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

15.03.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -12- 2 1

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