CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losartan kalium Jubilant, 50 mg, tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana leku Losartan kalium Jubilant 50 mg zawiera 50 mg losartanu potasu.

Substancje pomocnicze:
Każda tabletka powlekana leku Losartan kalium Jubilant 50 mg zawiera 25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Losartan kalium Jubilant 50 mg, tabletki powlekane ma postać białych lub szarobiałych, owalnych tabletek powlekanych z wytłoczoną literą „J” po jednej stronie oraz liczbą „50” po drugiej stronie.
Tabletki można podzielić na połowy.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

• Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Losartan potasu należy przyjmować, popijając szklanką wody.
Losartan kalium Jubilant można przyjmować niezależnie od posiłków.

Nadciśnienie
Zazwyczaj u większości pacjentów dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg jeden raz na dobę. Najsilniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 3-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 100 mg losartanu jeden raz na dobę (rano). Losartan potasu można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza diuretykami (np. hydrochlorotiazydem).

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej:
U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (np. leczonych dużymi dawkami środków moczopędnych) zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 25 mg raz dziennie (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów hemodializowanych:
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów hemodializowanych zmiana dawki początkowej nie jest konieczna.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki. Brak doświadczenia terapeutycznego w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego losartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nadciśnienie tętnicze u dzieci
Istnieją ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa losartanu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat, stosowanego w leczeniu nadciśnienia (patrz punkt 5.1: Właściwości farmakodynamiczne). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne, dotyczące dzieci z nadciśnieniem w wieku powyżej 1 miesiąca życia (patrz punkt 5.2: Właściwości farmakokinetyczne).

Dla pacjentów o masie ciała od > 20 kg do < 50 kg, którzy potrafią połykać tabletki, zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę . W wyjątkowych przypadkach dawkę tę można zwiększyć do maksymalnie 50 mg raz na dobę. Dawkowanie powinno być uzależnione od efektu hipotensyjnego U pacjentów o wadze > 50 kg zazwyczaj dawka wynosi 50 mg jeden raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można podwyższyć do maksymalnie 100 mg jeden raz na dobę. Dawki powyżej 1,4 mg/ kg (lub ponad 100 mg) dziennie nie były badane u dzieci.

Stosowanie leku Losartan nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ istnieją jedynie ograniczone dostępne dane dla tej grupy pacjentów,

Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi < 30 ml/min/1,73 m^2 (patrz również punkt 4.4).

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

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym
U pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg, jednak zmiana dawkowania u osób w wieku podeszłym nie jest zazwyczaj konieczna.

Leku Losartan kalium Jubilant w postaci tabletek powlekanych nie można stosować w dawkach mniejszych niż 25 mg.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję(e) czynną(e) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.4. i 6.1)
Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 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 (obrzęk twarzy, ust, gardła i/lub języka) w wywiadzie powinni być uważnie monitorowani (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej
U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i/lub z niskim stężeniem sodu wynikającym z leczenia dużymi dawkami środków moczopędnych, stosujących dietę o obniżonej zawartości soli, cierpiących na biegunkę lub wymioty może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po przyjęciu pierwszej dawki oraz po zwiększeniu dawki leku. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem losartanu potasu 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 z udziałem pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była wyższa w grupie leczonej losartanem w porównaniu do grupy, której podawano placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego też konieczne jest dokładne monitorowanie stężenia potasu w osoczu krwi oraz wartości klirensu kreatyniny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca i klirensem kreatyniny wynoszącym 30-50 ml/min.
Jednoczesne stosowanie diuretyków oszczędzających potas, suplementów potasu i zamienników soli kuchennej zawierających potas wraz z losartanem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć niższą dawkę, opierając się na danych farmakokinetycznych, które wykazują znacząco zwiększone stężenie losartanu w osoczu krwi pacjentów z marskością wątroby. Brak doświadczenia terapeutycznego w zakresie leczenia losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego losartanu nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punktu 4.2, 4.3 i 5.2).
Losartan nie jest też zalecany u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek (szczególnie u pacjentów, u których funkcja nerek zależy od aktywności układu renina-angitensyna-aldosteron, jak np. pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek).
Podobnie jak w przypadku innych leków, wpływających na aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki zgłaszano wzrost poziomu

mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy. Te zmiany funkcji nerek przemijają po odstawieniu leku. Należy wykazać ostrożność, stosując Losartan u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki.

Stosowanie u u dzieci z zaburzeniami czynności nerek
Nie zaleca się stosowania leku u dzieci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego wynoszącym < 30 ml/min/1,73 m^2, ponieważ nie są dostępne żadne dane na ten temat (patrz punkt 4.2).
W trakcie leczenia losartanem należy systematycznie kontrolować czynność nerek, ponieważ może ona ulec pogorszeniu.
Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy losartan podawany jest pacjentom z istniejącymi innych schorzeniami (gorączka, odwodnienie), mogącymi wpływać na czynność nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów inhibitorami ACE zaburzało czynność nerek. Dlatego jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Przeszczep nerki
Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Hiperaldosteronizm pierwotny
Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie jest zalecane stosowanie Losartanu.

Choroba wieńcowa oraz choroba naczyń mózgowych
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych spadek wysokiego ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą wieńcową oraz chorobą naczyń mózgowych może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Niewydolność serca
U pacjentów z niewydolnością serca, z zaburzeniami czynności nerek lub bez nich, istnieje — podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na aktywność układu renina-angiotensyna — ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ciężkich) zaburzeń czynności nerek.
Brakuje wystarczającego doświadczenia terapeutycznego w zakresie leczenia losartanem u pacjentów z niewydolnością serca i współtowarzyszącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień IV wg NYHA), jak również u pacjentów z niewydolnością serca oraz objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca.
Dlatego też u tej grupy pacjentów losartan powinien być stosowany ostrożnie. Leczenie skojarzone losartanem i blokerami receptora beta powinno być stosowane z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność w przypadku pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Substancje pomocnicze
Ten lek zawiera laktozę jednowodną.
U pacjentów z rzadkimi chorobami genetycznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub upośledzone wchłanianie glukozy-galaktozy, nie należy stosować tego leku.

Ciąża
Leczenia AIIRA (antagonistami receptora angiotensyny II) nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, dla którego określono profil bezpieczeństwa w przypadku stosowania u kobiet w ciąży. Po rozpoznaniu ciąży należy natychmiast zaprzestać leczenia AIIRA i, jeśli zachodzi taka potrzeba, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności
Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inne leki z grupy antagonistów angiotensyny, zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania nadciśnienia niskoreninowego w populacji osób rasy czarnej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać działanie hipotensyjne losartanu. Jednoczesne przyjmowanie z innymi lekami, których działaniem niepożądanym jest hipotonia (jak trójpierścieniowe leki antydepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 do czynnego metabolitu karboksykwasu. W badaniu klinicznym wykazano, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) obniża stężenie czynnego metabolitu o ok. 50%. Dowiedziono, że jednoczesne stosowanie losartanu i ryfampicyny (induktor enzymów metabolizujących) prowadziło do 40-procentowego obniżenia stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Takiej różnicy nie odnotowano podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych preparatów, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne stosowanie innych leków, które zatrzymują potas (np. diuretyków oszczędzających potas: amiloryd, triamteren, spironolakton) lub zwiększających stężenie potasu (np. heparyna) suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Leczenie skojarzone nie jest zalecane.

Obserwowano zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów ACE. W bardzo rzadkich przypadkach podobne zmiany obserwowano w trakcie stosowania antagonistów receptora angiotensyny II. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania litu i losartanu. Jeżeli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy monitorować stężenie litu w surowicy krwi w trakcie leczenia.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ) (tj, selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach o działaniu przeciwzapalnym i nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne podawanie antagonistów angiotensyny II lub diuretyków i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jak również wzrostu stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie skojarzone należy stosować z zachowaniem ostrożności, zwłaszcza w przypadku pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani. Należy rozważyć monitorowanie funkcji nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w trakcie leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:
Stosowanie AIIRA nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych w odniesieniu do wpływu teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Chociaż nie istnieją żadne kontrolowane dane epidemiologiczne na temat ryzyka związanego z inhibitorami receptora angiotensyny II (AIIRA), może istnieć zbliżone ryzyko dla tej klasy leków. O ile zastosowanie AIIRA nie jest uważane za konieczne, pacjentki planujące ciążę należy przestawić na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, dla którego określono profil bezpieczeństwa w przypadku stosowania u kobiet w ciąży. Po rozpoznaniu ciąży należy natychmiast zaprzestać leczenia AIIRA i, jeśli zachodzi taka potrzeba, włączyć leczenie alternatywne.

Leczenie AIIRA w czasie drugiego i trzeciego trymestru jest toksyczne dla płodu ludzkiego (pogorszenie funkcji nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz w okresie noworodkowym (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).
W przypadku stosowania AIIRA od drugiego trymestru ciąży, zaleca się zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.
Noworodki, których matki przyjmowały AIIRA, należy obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkt 4.3 i 4.4.)

Karmienie piersią
W związku z brakiem informacji na temat stosowania Losartanu kalium podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. Należy wybrać leczenie alternatywne, o ustalonym, lepszym profilu bezpieczeństwa dla okresu karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Jednak, w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia lub po zwiększeniu dawki należy liczyć się z możliwością występowania zawrotów głowy lub senności podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Losartan badano w następujących badaniach klinicznych:
- w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ok. 3300 dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z nadciśnieniem samoistnym;
- w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat, z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca;
- w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ok. 3900 pacjentów w wieku 20 lat i starszych z przewlekłą niewydolnością serca;
- w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 1513 pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 oraz z białkomoczem;
- w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 177 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 6 do 16 lat,

W wymienionych badaniach klinicznych najczęstszym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych określono według następującego systemu klasyfikacji:
bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nadciśnienie
W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ok. 3300 pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i powyżej z nadciśnieniem samoistnym, leczonych losartanem, zgłaszano następujące działania niepożądane

Zaburzenia układu nerwowego:
Często: zawroty głowy
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 wewnątrznaczyniową, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych dużymi dawkami diuretyków), hipotonia ortostatyczna zależna od dawki, wysypka

Zaburzenia żołądka i jelit:
Niezbyt często: ból żołądka, zaparcie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie, obrzęk

Badania diagnostyczne:
W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z losartanem potasu, istotne klinicznie zmiany standardowych parametrów laboratoryjnych były rzadkie. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) występowało rzadko i zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia. Hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy krwi >5,5 mmol/l) występowała u 1,5% pacjentów, biorących udział w badaniach klinicznych u chorych z nadciśnieniem.

Pacjenci z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca
W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 9193 pacjentów dorosłych w wieku 55-80 lat, z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:
Często: zawroty głowy

Zaburzenia ucha i błędnika:
Często: zawroty głowy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Często: osłabienie, zmęczenie

Przewlekła niewydolność serca
W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 3900 pacjentów dorosłych w wieku 20 lat i powyżej, z niewydolnością serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:
Niezbyt często: zawroty głowy, 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 /zmęczenie

Badania diagnostyczne
Niezbyt często: zgłaszano wzrost stężenia kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi.

Nadciśnienie oraz cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek
W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 1513 pacjentów dorosłych w wieku 31 lat i więcej, z białkomoczem w przebiegu cukrzycy typu 2 (badanie RENAAL patrz punkt 5.1) do najczęstszych zgłaszanych działań niepożądanych, związanych z przyjmowaniem losartanu należały:

Zaburzenia układu nerwowego:
Często: zawroty głowy

Zaburzenia naczyniowe:
Często: niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Często: osłabienie /zmęczenie

Badania diagnostyczne:
Często: hipoglikemia, hiperkaliemia

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Nieznana: anemia

Zaburzenia serca:
Nieznana: omdlenie, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe:
Nieznana: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia żołądka i jelit:
Nieznana: biegunka

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej:
Nieznana: ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Nieznana: zakażenia dróg moczowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Nieznana: objawy grypopodobne

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z nefropatią u 9,9% pacjentów leczonych losartanem wystąpiła hiperkaliemia >5,5 mEq/l i odpowiednio u 3,4% pacjentów, którym podawano placebo.

Po wprowadzeniu leku do obrotu

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Nieznana: anemia, trombocytopenia

Zaburzenia ucha i błędnika:
Nieznana: szumy uszne

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 podczas stosowania innych leków, w tym inhibitorów ACE; zapalenie naczyń, w tym plamica Henocha-Schoennleina.

Zaburzenia układu nerwowego:
Nieznana: migrena

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
Nieznana: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:
Nieznana: biegunka, zapalenie trzustki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Nieznana: niepokój, złe samopoczucie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Rzadko: zapalenie wątroby
Nieznana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Nieznana: pokrzywka, świąd, wysypka, wrażliwość na światło

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej:
Nieznana: ból mięśni, ból stawów, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi:
Nieznana: zaburzenia erekcji/impotencja

Zaburzenia nerek:
W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna zgłaszano zmiany w czynnościach nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka; zmiany czynności nerek mogą ustąpić po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne:
Nieznana: depresja

Badania diagnostyczne:
Nieznana: hiponatremia

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia
Dotychczas brak dostępnych danych na temat przedawkowania losartanu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami, zależnymi od stopnia przedawkowania, są: niedociśnienie, tachykardia, możliwa jest również bradykardia.

Leczenie zatrucia
Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów.
W pierwszej kolejności należy uzyskać stabilizację układu krążenia. Po przyjęciu doustnym wskazane jest podanie odpowiedniej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle monitorować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności należy je wyrównywać.
Losartan, podobnie jak jego czynny metabolit, nie ulega hemodializie.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II
Kod ATC: C09 CA 01

Losartan jest syntetycznym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT_1), stosowanym doustnie. Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne, jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna i istotnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT_1, występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i odpowiada za wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor AT_1. 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 jej źródła lub drogi syntezy.

Losartan nie wykazuje działania agonistycznego, nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, istotnych w regulowaniu czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności ACE (kininazy II), to jest enzymu powodującego rozkład bradykininy. Dzięki temu nie występują objawy niepożądane, związane z działaniem bradykininy.

Podczas stosowania losartanu zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II a wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej

osocza (PRA). Zwiększenie PRA prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu krwi. Pomimo tego, działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu krwi utrzymuje się, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II. Po zakończeniu leczenia losartanem wartości PRA i angiotensyny II wracają do wartości początkowych w ciągu trzech dni.

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit, cechuje większe powinowactwo do receptora AT_1 niż AT_2. Czynny metabolit jest od 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 znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Pomiary ciśnienia krwi mierzonego 24 godziny po podaniu leku porównywane z pomiarami wykonanymi po 5-6 godzinach po jego przyjęciu wykazały utrzymywanie się obniżonego ciśnienia krwi przez 24 godziny z zachowaniem naturalnego rytmu dobowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego tuż przed przyjęciem kolejnej dawki stanowiło 70-80% zmniejszenia ciśnienia obserwowanego po 5-6 godzinach po przyjęciu leku.

Przerwanie leczenia losartanem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie wywoływało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego (brak efektu odbicia). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi podawanie losartanu nie miało klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca.

Losartan jest jednakowo skuteczny u mężczyzn i u kobiet, jak również u pacjentów młodszych (poniżej 65 roku życia) i w wieku podeszłym z nadciśnieniem.

Badanie LIFE
Badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było randomizowanym badaniem, przeprowadzonym z użyciem potrójnie ślepej próby i aktywnej kontroli wśród 9193 pacjentów z nadciśnieniem w wieku od 55 do 80 lat z przerostem lewej komory serca, potwierdzonym badaniem EKG. Pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej losartan 50 mg jeden raz na dobę lub 50 mg atenololu raz na dobę. Jeżeli nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego (<140/90 mmHg), w pierwszej kolejności dodawano hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg, a następnie, jeżeli zachodziła taka konieczność, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg jeden raz na dobę. O ile było to niezbędne w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub blokerów receptora beta.

Średni czas obserwacji wynosił 4,8 roku.

Złożony, pierwszorzędowy punk końcowy obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do wartości zbliżonych w obu grupach. Stosowanie losartanu doprowadziło do 13-procentowego zmniejszenia ryzyka (p=0,021, 95%, przedział ufności 0,77-0,98) wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w

porównaniu ze stosowaniem atenololu. 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). Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. .

Rasa:
W badaniach LIFE stwierdzono, ze pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (np. zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych), a szczególnie na wystąpienie udaru mózgu, niż pacjenci rasy czarnej leczeni atenololem.
Dlatego też wyniki badania LIFE, dotyczące zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie leczenia losartanem, w porównaniu do leczenia atenololem nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym 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 o zasięgu ogólnoświatowym, przeprowadzonym z udziałem 1513 pacjentów z białkomoczem w przebiegu cukrzycy typu 2, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. Losartanem leczonych było 751 pacjentów. Celem badania było udokumentowanie ochronnego działania losartanu potasowego na nerki, niezależnie od jego korzystnego działania przeciwnadciśnieniowego. Pacjentów z białkomoczem i stężeniem kreatyniny w surowicy krwi wynoszącym 115-265 µmol/, zrandomizowano do grupy przyjmującej losartan w dawce 50 mg jeden raz na dobę (w razie potrzeby dawkę stopniowo zwiększano), w celu uzyskania obniżenia ciśnienia tętniczego krwi lub do grupy otrzymującej placebo. Dozwolone było także stosowanie standardowych leków przeciwnadciśnieniowych z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.
Badacze zostali poinstruowani, aby w razie potrzeby zwiększać dawkę badanego leku do 100 mg jeden raz na dobę. Siedemdziesiąt dwa procent pacjentów otrzymywało dawkę 100 mg jeden raz na dobę przez większość czasu trwania obserwacji. Jeżeli było to konieczne, pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- i beta- adrenolityki, jak również leki o działaniu ośrodkowym). Pacjenci byli obserwowani przez okres do 4,6 roku (średni 3,4 roku).
Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był złożony i obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkową niewydolność nerek (konieczność dializowania lub przeszczepu nerki) lub zgon.
Wyniki wykazały, że stosowanie losartanu (327 zdarzeń) w porównaniu z placebo (359 zdarzeń) doprowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego o 16,1% (p=0,022). Wykazano również, że stosowanie losartanu związane jest z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia następujących składowych pierwszorzędowego punktu końcowego (każdej z osobna i łącznie): 25,3% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy (p=0,006); 28,6% zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (p=0,002); 19,9% zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu (p=0,009); 21,0% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (p=0,01).

Nie wykazano istotnych różnic w śmiertelności całkowitej pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi.

W badaniu tym losartan był na ogół dobrze tolerowany, o czym świadczy fakt, że liczba przypadków zaprzestania stosowania leku z powodu działań niepożądanych była podobna, jak w grupie otrzymującej placebo.

Badanie ELITE-I i ELITE-II
W badaniu ELITE, trwającym ponad 48 tygodni, w którym uczestniczyło 722 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w pierwszorzędowym punkcie końcowym, jakim była zmiana czynności nerek, w grupie pacjentów leczonych losartanem i kaptoprylem. Zaobserwowane podczas badania ELITE I mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w badaniu ELITE II, opisanym poniżej.

W badaniu ELITE-II porównano losartan w dawce 50 mg jeden raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, stopniowo zwiększana do 25 mg i 50 mg jeden raz na dobę) z kaptoprylem w dawce 50 mg trzy razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, stopniowo zwiększana do 25 mg i 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędowym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita.
W badaniu tym 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) obserwowano przez niemal dwa lata (mediana: 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan skuteczniej zmniejsza śmiertelność całkowitą niż kaptopryl. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazał statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zmniejszeniu 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, gdyż znacznie rzadziej występowały przypadki przerwania terapii z powodu działań niepożądanych oraz znacznie rzadziej występował kaszel.

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

Nadciśnienie tętnicze u dzieci
Działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu ustalono w badaniu klinicznym, obejmujących 177 dzieci w wieku 6-16 lat z nadciśnieniem tętniczym i masą ciała > 20 kg i szybkością przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min/1,73 m^2. Pacjenci o wadze >20 kg do <50 kg otrzymywali 2,5, 25 lub 50 mg losartanu na dobę, natomiast pacjenci o wadze > 50 kg otrzymywali 5, 50 lub 100 mg losartanu na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia losartan podawany jeden raz na dobę zmniejszał ciśnienie krwi w zależności od dawki leku.

Stwierdzono zależną od dawki reakcję na lek. Była ona bardzo wyraźna w grupie przyjmującej małą dawkę w porównaniu z grupą przyjmującej średnią dawkę (okres I: -6,2 mm Hg vs. -11,65 mmHg), lecz była słabsza gdy porównywano grupę przyjmującą średnią dawkę z grupą przyjmującą dużą dawkę (okres I: -11,65 mm Hg 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 jednak wyraźnego działania przeciwnadciśnieniowego.

Wyniki te potwierdzono podczas II okresu badania, kiedy po trzech tygodniach leczenia, losowo dobrani pacjenci kontynuowali stosowanie losartanu lub placebo.. Różnica we wzroście ciśnienia krwi w porównaniu do placebo była największa w przypadku grupy otrzymującej dawkę średnią (6,70 mmHg dawki — dawka średnia — wobec 5,38 mmHg — dawka wysoka). Wzrost ciśnienia rozkurczowego był taki sam u pacjentów otrzymujących placebo oraz kontynuujących leczenie najniższą dawką losartanu w każdej z grup, co po raz kolejny sugeruje, że stosowanie najniższej dawki leku w każdej z grup nie miało znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego.
Wpływ długotrwałego podawania losartanu na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny nie został zbadany. Nie ustalono również długotrwałej skuteczności terapii przeciwnadciśnieniowej losartanem stosowanej w dzieciństwie w odniesieniu do zmniejszania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i umieralności.

W przypadku 60 dzieci z nadciśnieniem oraz 246 dzieci z prawidłowym ciśnieniem krwi, z białkomoczem, wpływ losartanu na wielkość białkomoczu oceniono w kontrolowanym amlodypiną i placebo badaniu klinicznym, trwającym 12 tygodni.
Białkomocz definiowano jako stosunek białka do kreatyniny (PCR) o wartości wynoszącej ≥ 0,3.
Pacjenci z nadciśnieniem (w wieku 6-18 lat) zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej losartan (n=30) lub amlodypinę (n=30).
Pacjenci z prawidłowym ciśnieniem w wieku (1-18 lat) zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej losartan (n=122) lub placebo (n=124).
Losartan podawano w dawkach od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 100 mg).
Amlodypinę podawano w dawkach od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 5 mg).

Pacjenci otrzymujący losartan po 12 tygodniach leczenia wykazywali statystycznie znamienne obniżenie białkomoczu (o 36 %) wobec wzrostu białkomoczu (o 1 %) w grupie pacjentów przyjmujących placebo/amlodypinę ($p \leq 0,001$)).
U pacjentów z nadciśnieniem, leczonych losartanem, odnotowano zmniejszenie białkomoczu w stosunku do wartości początkowych o 41,5 % (95 % CI-29,9; - 51,1) wobec wzrostu o 2,4 % (95 % CI – 22,2; 14,1) w grupie leczonej amlodypiną.
Obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odnotowano w grupie leczonej losartanem i było ono większe (- 5,5/ - 3,8 mmHg) niż w grupie, której podawano amlodypinę (0,1/ + 0,8 mmHg).
U dzieci z prawidłowym ciśnieniem krwi zaobserwowano nieznaczne obniżenie ciśnienia krwi w grupie leczonej losartanem (- 3,7/ -3,4 mmHg) w porównaniu do grupy leczonej placebo.
Nie odnotowano korelacji pomiędzy obniżeniem białkomoczu a zmniejszeniem ciśnienia krwi, jednak możliwe jest, że obniżenie ciśnienia krwi miało udział w zmniejszeniu białkomoczu w grupie leczonej losartanem.
Długotrwałe skutki zmniejszania białkomoczu nie zostały przebadane u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolity, kwasu karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Dostępność biologiczna losartanu potasu wynosi ok. 33%. Średnie maksymalne stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu osiągane są odpowiednio po 1 oraz 3-4 godzinach.

Dystrybucja
Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit, są w ≥ 99% związane z białkami osocza, głównie albuminami. Całkowita objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry.
Metabolizm
Ok 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana przede wszystkim z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% badanych stwierdzono jedynie znikome przekształcenie losartanu w jego czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

Wydalanie
Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio ok. 600 ml/min oraz 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio 74 ml/min oraz 26 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, wynoszącej do 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 i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki 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 podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C ok. 35% radioaktywności jest wykrywane w moczu, a 58% w kale.
Po dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C ok. 43% radioaktywności jest wykrywane w moczu, a 50% w kale.

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów
U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem stężenie losartanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu krwi nie różni się w istotny sposób od stężenia stwierdzanego 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 doustnym podaniu losartanu pacjentom z łagodną lub umiarkowaną poalkoholową marskością wątroby stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi były odpowiednio 5 i 1,7 raza większe niż u młodych ochotników płci męskiej (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Stężenia losartanu w osoczu nie zmieniają się u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym ponad 10 ml/minutę. W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek AUC dla losartanu jest dwukrotnie wyższe u pacjentów hemodializowanych.

Stężenia czynnego metabolitu losartanu w osoczu nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek lub u pacjentów hemodializowanych. Losartan, podobnie jak jego czynny metabolit, nie ulega hemodializie.

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 czynny metabolit powstaje z losartanu we wszystkich grupach wiekowych. Uzyskano zbliżone parametry farmakokinetyczne losartanu po doustnym podaniu leku niemowlętom, dzieciom w wieku przedszkolnym, dzieciom w wieku szkolnym i młodzieży. Parametry farmakokinetyczne dla metabolitu różniły się w znacznym stopniu pomiędzy grupami wiekowymi. Porównanie dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą wykazało, że różnice były statystycznie znamienne. Ekspozycja u niemowląt była względnie duża.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące ze standardowych badań farmakologicznych, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia u ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podawanie losartanu powodowało obniżenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), podwyższenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadyczne podwyższenie wartości stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) oraz zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Podobnie jak w przypadku innych substancji, które bezpośrednio wpływają na aktywność układu renina-angiotensyna, losartan wykazuje szkodliwe działanie na płód w późniejszym okresie rozwoju przyczyną postaci jego obumierania lub wad wrodzonych.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian

Otoczka:
Hypromeloza 6 mP·s
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Aluminium/PVC/PE/PVDC) w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:
10, 28, 30, 50, 56, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axxes Business Park
Guldensporenpark 22 – Block C
9820 Merelbeke
Belgia

8 NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) **NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do wypełnienia na szczeblu krajowym]

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO