

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasoltan 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*)

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym, oznakowane „4L”, wymiary 18,3 mm x 9,2 mm.

Tabletki mogą być dzielone na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie samoistnego 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Rasoltan należy połykać, popijając szklanką wody.

Produkt leczniczy Rasoltan może być podawany niezależnie od posiłków.

W tych wskazaniach, w których dawka dobową jest mniejsza niż 25 mg losartanu potasowego, należy stosować tabletki o mocy 12,5 mg.

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg raz na dobę. Najsilniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 3-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dla niektórych pacjentów może być korzystne zwiększenie dawki do 50 mg losartanu 2 razy na dobę (rano i wieczorem) lub 100 mg losartanu raz na dobę (rano). Preparat Rasoltan może być stosowany razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z diuretykami (np. hydrochlorotiazidem).

Leczenie chorób nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ mg/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę dobową można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Produkt leczniczy Rasoltan może być stosowany razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, (np. diuretykami, lekami blokującymi kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolitykami i lekami o działaniu ośrodkowym) jak również z insuliną i innymi zwykle

stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Stosowanie u pacjentów z małą objętością wewnątrznaczyniową

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów dializowanych

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek. Brak jest doświadczeń w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też losartan nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki początkowej 25 mg na dobę, to zazwyczaj nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Brak doświadczeń w zakresie stosowania losartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie należy stosować losartanu w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na losartan potasowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu (patrz punkty 4.4 i 6.1).

Ciąża i okres karmienia piersią (punkt 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obrzęk naczynioruchowy

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni być ściśle monitorowani (patrz punkt 4.8).

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

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 leczenia dużymi dawkami leków moczopędnych, diety niskosodowej, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory powinno się wyrównać przed podaniem losartanu lub rozpocząć leczenie od mniejszej dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Należy pamiętać, że zaburzenia elektrolitowe występują często u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy. W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2, częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie leczonej losartanem niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8 „Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z zaburzeniami czynności nerek- Badania diagnostyczne” i „Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do sprzedaży- Badania diagnostyczne”).

Dlatego też stężenie potasu i kreatyniny w osoczu powinno być ściśle monitorowane, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i stężeniem kreatyniny w osoczu wynoszącym 1,2-2,5 mg/dl.

Zaburzenia czynności wątroby

Z uwagi na dane farmakokinetyczne wykazujące 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 należy podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

W następstwie zahamowania 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 pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub uprzednio występującymi zaburzeniami czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zakończeniu leczenia.

Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Przeszczep nerki

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepie nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na podawanie leków przeciwnadciśnieniowych, działających przez zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego też nie zaleca się podawania preparatu Rasoltan.

Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyń mózgowych

Tak jak w wypadku innych preparatów przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami naczyń mózgowych.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca, z 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 jest w wystarczających doświadczeń terapeutycznych w stosowaniu losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i 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 tej grupie pacjentów.

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

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan potasu i inni antagoniści angiotensyny są zdecydowanie mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstotliwości występowania stanów niskoreninowych u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu.

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu karboksykwasy.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejszał 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 tych interakcji nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych preparatów, które blokują angiotensynę II lub jej działanie podczas jednoczesnego stosowania innych leków powodujących gromadzenie potasu (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amilorid, triamteren, spironolakton) lub zwiększających stężenie potasu (np. heparyna), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne:

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego (>3 g na dobę) i nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych), przeciwnadciśnieniowe działanie losartanu może być osłabione.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takich jak indometacyna), w tym selektywnych inhibitorów COX-2, może powodować pogorszenie czynności nerek. Takie zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po przerwaniu leczenia.

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

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża:

Dane dotyczące stosowania preparatu Rasoltan u kobiet w ciąży są bardzo ograniczone. Dane te są niewystarczające do określenia potencjalnego zagrożenia dla płodu w przypadku przyjmowania leku w pierwszym trymestrze ciąży. U ludzi przepływ krwi przez nerki płodu, zależny od rozwoju układu renina-angiotensyna rozpoczyna się w drugim trymestrze ciąży, dlatego też zagrożenie dla płodu jest większe, gdy preparat Rasoltan podawany jest w drugim lub trzecim trymestrze ciąży.

Produkty lecznicze działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, podawane w drugim i trzecim trymestrze ciąży, mogą powodować uszkodzenie płodu i noworodka (niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek, skąpomocz i (lub) bezmocz, małowodzie, niedorozwój czaszki, wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu) i zgon.

Opisywano również przypadki niedorozwoju płuc, nieprawidłowości twarzy i przykurczu kończyn. Badania z losartanem przeprowadzone na zwierzętach, wykazały późne uszkodzenie nerek u płodu i noworodka. Mechanizm tego działania jest prawdopodobnie związany z wpływem na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

W oparciu o powyższe informacje produkt leczniczy Rasoltan jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży podczas leczenia losartanem należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku Rasoltan (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią:

Nie stwierdzono czy losartan przenika do mleka kobiecego. Obserwowano jednak znaczące stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w mleku samic szczura. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać podawanie leku, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, szczególnie na początku tego leczenia lub podczas zwiększania dawki.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej opisano zgodnie z następującą częstością występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Nadciśnienie

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

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia serca

Niezbędnie często: kołatanie serca, dławica piersiowa.

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbędnie często: ból brzucha, zaparcie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbędnie często: osłabienie, zmęczenie, obrzęk.

Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z zaburzeniami czynności nerek

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z białkomoczem w przebiegu cukrzycy typu 2 (badanie RENAAL, patrz punkt 5.1), najczęściej występujące działania niepożądane związane z przyjmowaniem losartanu były następujące:

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego.

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 otrzymujących 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: ból pleców.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: zakażenia dróg moczowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: objawy grypopochodne.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do sprzedaży

Po wprowadzenie produktu do sprzedaży odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: 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 podczas stosowania innych leków, także inhibitorów ACE; zapalenie naczyń, w tym plamica Schönleina-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

Rzadko: 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: ból mięśni, ból stawów.

Zaburzenia nerek

W następstwie hamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron zaobserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka. Zaburzenia czynności nerek są odwracalne po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że rzadko występowały klinicznie istotne zmiany wyników standardowych badań laboratoryjnych związane ze stosowaniem losartanu. 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 białkomoczem w przebiegu cukrzycy typu 2, hiperkaliemię $> 5,5$ mEq/l obserwowano u 9,9% pacjentów leczonych losartanem i 3,4% pacjentów z grupy placebo (patrz punkt 4.4 „Zaburzenia równowagi elektrolitowej”).

W kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych wśród pacjentów z niewydolnością serca, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w surowicy krwi.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Brak dostępnych, jak dotychczas, danych dotyczących 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. Za priorytet należy przyjąć stabilizację układu krążenia. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle monitorować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności należy je wyrównywać.

Ani losartan, ani jego czynny metabolit nie podlegają hemodializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonistą receptora angiotensyny II
kod ATC: C 09 CA 01

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie, antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT_1). 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 AT_1 występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor 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 wywołuje działania agonistycznego, nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie

hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie występują objawy niepożądane związane z działaniem bradykininy.

Podczas podawania losartanu, usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II a 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, mają większe powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2 . 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 tętniczego krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym 5-6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny z zachowaniem naturalnego rytmu dobowego. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego tuż przed przyjęciem kolejnej dawki stanowiło około 70-80% zmniejszenia ciśnienia obserwowanego po 5-6 godzinach od przyjęcia leku. Przerwanie leczenia losartanem u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (brak efektu „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu nie miało klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca.

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

Badanie LIFE

Badanie LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było randomizowanym badaniem przeprowadzonym z użyciem potrójnie ślepej próby i aktywnej kontroli wśród 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat z przerostem lewej komory serca udokumentowanym w badaniu EKG.

Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy przyjmującej 50 mg losartanu raz na dobę lub 50 mg atenololu raz na dobę. Jeżeli nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego (<140/90 mm Hg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, jeżeli zachodziła taka konieczność, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. Gdy było to niezbędne w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub beta-adrenolityków. Średni czas 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. Stosowanie losartanu doprowadziło do 13% 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). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów serca nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Rasa:

W badaniach LIFE stwierdzono, że pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorzędnego 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 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 RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym o zasięgu światowym, przeprowadzonym z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. 751 pacjentów leczonych było losartanem.

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 1,3-3,0 mg/dl leczonych w sposób standardowy lekami obniżającymi ciśnienie krwi z wyłączeniem inhibitorów ACE lub antagonistów angiotensyny II, losowo przydzielono do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę (dawkę stopniowo zwiększano w razie potrzeby, aż do uzyskania obniżenia ciśnienia tętniczego krwi) lub do grupy otrzymującej placebo. Badacze zostali poinstruowani, aby, w razie potrzeby, zwiększać dawkę badanego leku do 100 mg raz na dobę; 72% pacjentów otrzymywało dawkę 100 mg przez większość czasu uczestniczenia w badaniu. Jeżeli było to konieczne, pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwnadciśnieniowe, jako leczenie uzupełniające (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- i beta-adrenolityki, jak również leki o działaniu ośrodkowym). Pacjentów obserwowano przez okres do 4,6 roku (średnio 3,4 roku).

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

Wyniki wykazały, że stosowanie losartanu (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) doprowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego o 16,1% ($p=0,022$). Wykazano również, że stosowanie losartanu związane jest z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia następujących składowych pierwszorzędnego 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 dla 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.

W badaniu 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.

Badania ELITE I i II

W badaniu ELITE, trwającym 48 tygodni, przeprowadzonym wśród 722 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w pierwszorzędowym punkcie końcowym, jakim były długotrwałe 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 II porównano losartan w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, stopniowo zwiększana do 25 mg i 50 mg 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 tym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) obserwowano przez prawie dwa lata (średnio 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C , aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% badanych stwierdzono małe przekształcenie losartanu w czynny metabolit.

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, a ich końcowe okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest

wydalane w moczu w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalane w moczu w postaci czynnego metabolitu.

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

Liniowość

Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej wynoszącej 200 mg.

Podczas podawania raz na dobę ani losartan, ani jego czynny metabolit nie kumulują się w sposób znaczący w osoczu krwi.

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 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 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 klirensiem 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.

Losartan ani jego czynny metabolit nie mogą być usunięte za pomocą hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz kancerogenności 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 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:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Powidon K-29/30

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 210 tabletek powlekanych.

Opakowanie szpitalne: 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group hf.

Reykjavíkurvegur 78

IS-220 Hafnarfjörður

Islandia

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

14060

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

30.07.2007

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

30.07.2007