

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

SARVE 25 mg, tabletki powlekane
SARVE 50 mg, tabletki powlekane
SARVE 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg losartanu potasowego.
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego.
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

- 25 mg: Biała, okrągła, dwuwypukła tabletka powlekana, bez rowka dzielącego, z oznaczeniem 2L, o średnicy 8 mm.
50 mg: Biała, okrągła, dwuwypukła tabletka powlekana, z rowkiem dzielącym, z oznaczeniem 3L, o średnicy 10 mm.
100 mg: Biała, owalna, dwuwypukła tabletka powlekana, z rowkiem dzielącym, z oznaczeniem 4L, o wymiarach 18,3 mm x 9,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę, jako element leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca, w przypadku gdy leczenie inhibitorami ACE nie jest uważane za odpowiednie z powodu niezgodności lub przeciwwskazania. Pacjentom z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany inhibitorem ACE, nie należy zmieniać leku na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca powinna u tych pacjentów wynosić $\leq 40\%$, a ich stan powinien być ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leki SARVE 25 mg, -50 mg i -100 mg należy połykać popijając szklanką wody. Można je przyjmować razem z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Lek SARVE 50 mg i SARVE 100 mg:

W tych wskazaniach terapeutycznych, w których dawka dobową jest mniejsza niż 25 mg losartanu potasowego, należy zastosować tabletki powlekane zawierające 12,5 mg substancji czynnej.

Nadciśnienie

Zalecana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie obniżające ciśnienie tętnicze uzyskuje się w ciągu 3 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 2 x 50 mg

losartanu na dobę (rano i wieczorem) lub 100 mg jeden raz na dobę (rano). Leki SARVE 25 mg, -50 mg i -100 mg można stosować z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi, zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazyd).

Niewydolność serca

Zwykle dawka początkowa wynosi 12,5 mg jeden raz na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach tygodniowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę) do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej (50 mg jeden raz na dobę), w zależności od stanu pacjenta. W leczeniu niewydolności serca losartan zazwyczaj kojarzony jest z lekami moczopędnymi, glikozydami naparstnicy i (lub) beta-adrenolitykami.

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

Zwykle dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawka może być zwiększona do 100 mg raz na dobę, w zależności od uzyskanego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi począwszy od miesiąca po rozpoczęciu leczenia. Leki SARVE 25 mg, -50 mg i -100 mg można stosować z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (np. leki moczopędne, antagoniści kanałów wapniowych, alfa- i beta-adrenolityki oraz leki działające ośrodkowo), jak również z insuliną i innymi zwykle stosowanymi lekami hipoglikemizującymi (np. pochodne sulfonilomocznika, glitazony, inhibitory glukozydazy).

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

Zalecana dawka początkowa w przypadku bardzo niewielkiej części pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. leczonych wysokimi dawkami leków moczopędnych) wynosi 25 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializie

Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów poddawanych hemodializie.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki. Brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dlatego też nie zaleca się stosowania losartanu u tych pacjentów (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat podczas rozpoczynania leczenia dawką 25 mg należy zachować ostrożność, jednak u osób w podeszłym wieku zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

Ze względu na brak doświadczenia w leczeniu dzieci i młodzieży, nie należy stosować u nich losartanu.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obrzęk naczynioruchowy

Należy uważnie obserwować pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono obrzęk naczynioruchowy [obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka] (patrz punkt 4.8).

Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) utratą sodu w wyniku intensywnego leczenia lekami moczopędnymi, ograniczenia soli w diecie, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki oraz po zwiększeniu dawki. Przed rozpoczęciem stosowania tabletek losartanu zaburzenia te należy wyrównać lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Zaburzenia równowagi elektrolitowej występują często u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z cukrzycą lub bez, i należy wziąć je pod uwagę. W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z nefropatią, częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie przyjmującej losartan w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8 „Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z chorobami nerek – Badania” i „Doświadczenie po wprowadzeniu na rynek – Badania”). Dlatego też należy dokładnie monitorować stężenie potasu i kreatyniny w osoczu, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i stężeniem kreatyniny w osoczu pomiędzy 1,2 mg/dl i 2,5 mg/dl.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badań farmakokinetycznych, które wskazują na istotne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Ze względu na brak doświadczenia w leczeniu, nie zaleca się stosowania losartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek, z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od układu renina-angiotensyna-aldosteron, np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy; te zaburzenia czynności nerek mogą ustępować po przerwaniu leczenia. W przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy jedynej nerki losartan należy stosować z zachowaniem szczególnych środków ostrożności.

Przeszczep nerki

Brak doświadczenia u pacjentów z niedawno przeprowadzonym przeszczepem nerki.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Ze względu na brak reakcji na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna, nie zaleca się stosowania tabletek losartanu u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyń mózgowych

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

Niewydolność serca

Tak jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna, istnieje ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ostrego) zaburzenia czynności nerek u pacjentów z niewydolnością serca i zaburzeniami czynności nerek lub bez.

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia w leczeniu losartanem pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV zgodnie z klasyfikacją NYHA), jak również pacjentów z niewydolnością serca i objawową, zagrażającą życiu niemiarowością serca, losartan należy stosować u pacjentów z tych grup z zachowaniem szczególnych środków ostrożności.

Zwężenie zastawkowe aorty i zwężenie zastawki dwudzielnej

Tak jak w przypadku innych leków zwężających naczynia, należy zachować specjalne środki ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawkowym aorty i zwężeniem zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zaobserwowano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny są znacząco mniej skuteczni w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi u ludzi rasy czarnej niż innych ras, prawdopodobnie z powodu większej liczby przypadków małej aktywności reniny w populacji 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 cytochrom P450 (CYP) 2C9 do czynnego metabolitu kwasu karboksylowego. W badaniach klinicznych wykazano, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejsza narażenie na czynny metabolit o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów biorących udział w metabolizmie) spowodowało zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu o 40%. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Nie wykazano żadnej różnicy w stopniu narażenia podczas jednoczesnego leczenia fluwastatyną (słaby inhibitor CYP2C9). Tak jak w przypadku innych leków blokujących angiotensynę II lub efekty jej działania, jednoczesne stosowanie innych leków oszczędzających potas (np. leki moczopędne oszczędzające potas: amilorid, triamteren, spironolakton) lub mogących zwiększyć stężenie potasu (np. heparyna), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się równoczesnego stosowania tych leków.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [np. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne leki z grupy NLPZ] wystąpić może osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

U pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. indometacyna), w tym selektywnych inhibitorów COX-2, może prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Zmiany w czynności nerek mogą ustępować po przerwaniu leczenia.

W trakcie równoczesnego podawania litu i inhibitorów ACE stwierdzono przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Bardzo rzadko odnotowano również takie działanie w przypadku antagonistów receptora angiotensyny II. Podczas jednoczesnego podawania litu i losartanu należy zachować ostrożność. Jeśli równoczesne stosowanie obu leków jest niezbędne, zaleca się w tym czasie monitorowanie stężenia litu w surowicy.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dane dotyczące stosowania leków SARVE 25 mg, -50 mg i -100 mg przez kobiety w ciąży są bardzo ograniczone. Dane te nie są wystarczające do wyciągnięcia wniosków na temat potencjalnego ryzyka dla płodu podczas stosowania w pierwszym trymestrze.

U ludzi perfuzja nerek płodu, zależna od rozwoju układu renina-angiotensyna-aldosteron, zaczyna się w drugim trymestrze; z tego względu zagrożenie dla płodu zwiększa się, jeśli lek SARVE 25 mg, -50 mg i -100 mg jest podawany w drugim lub trzecim trymestrze ciąży.

Stosowanie w drugim lub trzecim trymestrze ciąży leków, które bezpośrednio wpływają na układ renina-angiotensyna, może powodować uszkodzenie [niedociśnienie, zaburzenie czynności nerek, skąpomocz i (lub) bezmocz, małowodzie, niedorozwój czaszki, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego], a nawet śmierć płodu i noworodka. Opisano również przypadki niedorozwoju płuc, wady twarzoczaszki i przykurcze kończyn.

Badania na zwierzętach wykazały, że losartan powodował zaburzenia nerek u płodów w późnych etapach rozwoju i u noworodków. Uważa się, że w mechanizmie takiego działania farmakologicznego bierze udział układ renina-angiotensyna-aldosteron.

W związku z powyższym stosowanie leków SARVE 25 mg, -50 mg i -100 mg w okresie ciąży jest przeciwwskazane. Po stwierdzeniu ciąży należy jak najszybciej przerwać stosowanie leków SARVE 25 mg, -50 mg i -100 mg (patrz punkt 4.3).

Laktacja

Nie wiadomo czy losartan przenika do mleka kobiet karmiących piersią. U szczurów stwierdzono jednak w mleku losartan i jego czynny metabolit w znaczących stężeniach. Z uwagi na możliwy szkodliwy wpływ leku na karmione piersią niemowlę, w zależności od znaczenia leku dla matki należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania leku.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę możliwość występowania zawrotów głowy i senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, szczególnie na początku leczenia lub w czasie zwiększania dawki.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej została określona zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), o nieznanej częstości (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia samoistnego, przewlekłej niewydolności serca, jak również nadciśnienia i cukrzycy typu 2 z chorobami nerek, najczęstszym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Nadciśnienie

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem losartanu, dotyczących nadciśnieniem samoistnego, stwierdzono występowanie następujących działań niepożądanych:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, w tym pochodzenia błędnikowego.

Niezbyt często: senność, ból głowy, zaburzenia snu.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca, dusznica bolesna.

Zaburzenia naczyń:

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Niezbyt często: ból brzucha, zaparcie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie, obrzęk.

Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono występowanie następujących działań niepożądanych:

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy.

Rzadko: parestezje.

Zaburzenia serca:

Rzadko: omdlenie, migotanie przedsionków, udar naczyniowy mózgu.

Zaburzenia naczyń:

Niezbyt często: niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

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.

Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z chorobami nerek

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (badanie RENAAL, patrz punkt 5.1), najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem losartanu:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy.

Zaburzenia naczyń:

Często: niedociśnienie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie, zmęczenie.

Badania:

Często: hipoglikemia, hiperkaliemia.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

O nieznanej częstości: niedokrwistość.

Zaburzenia serca:

O nieznanej częstości: omdlenie, kołatanie serca.

Zaburzenia naczyń:

O nieznanej częstości: niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

O nieznanej częstości: biegunka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

O nieznanej częstości: ból pleców.

Zaburzenia nerek i układu moczowego:

O nieznanej częstości: zakażenia dróg moczowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania:

O nieznanej częstości: objawy grypopodobne.

Badania po wprowadzeniu leku na rynek

Następujące działania niepożądane zostały odnotowane w badaniach po wprowadzeniu leku na rynek:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

O nieznanej częstości: niedokrwistość, małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: nadwrażliwość - reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodującym niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, ust, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy odnotowano w przeszłości w wyniku przyjmowania innych leków, w tym inhibitorów ACE; zapalenie naczyń, w tym plamica Henocha-Schonleina.

Zaburzenia układu nerwowego:
O nieznanej częstości: migrena.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:
O nieznanej częstości: kaszel.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
O nieznanej częstości: biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Rzadko: zapalenie wątroby
O nieznanej częstości: zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
O nieznanej częstości: pokrzywka, świąd, wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej:
O nieznanej częstości: bóle mięśni, bóle stawów.

Zaburzenia nerek:
W wyniku hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron odnotowano zmiany czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów w grupie szczególnego ryzyka; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

Badania:
W kontrolowanych badaniach klinicznych, poważne klinicznie istotne zmiany standardowych parametrów laboratoryjnych rzadko były związane z podawaniem tabletek losartanu. Zwiększenie aktywności AlAT obserwowano rzadko i najczęściej aktywność powracała do wartości prawidłowych po odstawieniu leku. W klinicznych badaniach dotyczących nadciśnienia tętniczego hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy > 5,5 mmol/l) wystąpiła u 1,5% pacjentów. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, hiperkaliemia > 5,5 mEq/l wystąpiła u 9,9% leczonych losartanem w tabletkach i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4 „Zaburzenia równowagi elektrolitowej”).

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Dotychczas brak doświadczenia na temat przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami, w zależności od stopnia przedawkowania, są niedociśnienie, tachykardia, możliwa bradykardia.

Leczenie zatrucia

Sposób leczenia zależy od czasu przyjęcia leku oraz rodzaju i stopnia ciężkości objawów. Najistotniejsze jest ustabilizowanie czynności układu krążenia. Po przyjęciu doustnym wskazane jest podanie odpowiedniej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy prowadzić dokładną obserwację parametrów czynności życiowych. W razie konieczności należy wdrożyć postępowanie w celu podtrzymania czynności życiowych. Ani losartan ani jego czynny metabolit nie są usuwane za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty proste,
kod ATC: C09CA01

Losartan jest syntetycznym, doustnym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT₁). Angiotensyna II, wywołująca silny skurcz naczyń, jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna i jest istotnym czynnikiem determinującym patofizjologię nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT₁ występującym w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu), powodując wiele istotnych działań biologicznych, w tym skurcz naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan wybiórczo hamuje receptor AT₁. Losartan i jego czynny farmakologicznie metabolit, kwas karboksylowy (E-3174), hamują *in vitro* i *in vivo* wszystkie fizjologiczne działania angiotensyny II, bez względu na jej pochodzenie i drogę syntezy.

Losartan nie wykazuje aktywności agonisty, ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych odgrywających ważną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje ACE (kininaza II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. W związku z tym nie następuje nasilanie się działań niepożądanych wywołanych przez bradykininę.

Podczas podawania losartanu, zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny, prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza. Zwiększona aktywność reninowa osocza powoduje zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu. Działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, pomimo podwyższonego stężenia angiotensyny II, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II. Po przerwaniu stosowania losartanu, aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II w osoczu w ciągu trzech dni powracają to wartości początkowych.

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit mają dużo większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Czynny metabolit jest od 10 do 40-krotnie bardziej skuteczny niż losartan, w przeliczeniu na masę ciała.

Badania dotyczące nadciśnienia

W kontrolowanych badaniach klinicznych, podawanie losartanu jeden raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem samoistnym powodowało znaczące statystycznie zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Pomiar ciśnienia tętniczego krwi 24 godziny po podaniu leku, w stosunku do pomiaru wykonanego 5-6 godzin po podaniu, wskazywał zmniejszanie ciśnienia w ciągu 24 godzin; naturalny rytm dzienny został utrzymany. Zmniejszenie ciśnienia krwi na końcu przedziału dawkowania odpowiadało w przybliżeniu 70–80% efektu obserwowanego 5-6 godzin po podaniu.

Przerwanie leczenia losartanem pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego (efektu z odbicia). Pomimo znacznego zmniejszania ciśnienia krwi losartan nie wpływał znacząco na częstość akcji serca.

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

Badanie LIFE

Badanie *The Losartan Intervention For Endpoint (LIFE)* było badaniem randomizowanym, z potrójnie ślepą próbą, z kontrolą aktywną, z udziałem 9193 pacjentów z nadciśnieniem w przedziale wiekowym 50-80 lat, z udokumentowanym w zapisie EKG przerostem lewej komory. Pacjentów dobierano losowo do grupy otrzymującej dawkę 50 mg losartanu lub 50 mg atenololu raz na dobę. Jeśli nie osiągnięto zamierzonego ciśnienia krwi (< 140/90 mmHg) najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg) i w razie konieczności zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. Aby uzyskać zamierzone ciśnienie krwi, w razie konieczności dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II i beta-adrenolityków. Średnia długość obserwacji chorych wynosiła do 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy złożony z zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wyrażony był łącznym zmniejszeniem przypadków śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru oraz zawału mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi ulegało istotnemu zmniejszeniu do poziomów podobnych w obydwu grupach. W porównaniu z atenololem, leczenie losartanem powodowało 13% zmniejszenie ryzyka ($p = 0,021$, 95% przedział ufności 0,77-0,98) u pacjentów osiągających pierwszorzędowy punkt końcowy złożony. Związane to było przede wszystkim ze zmniejszeniem częstości występowania udaru. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko występowania udaru o 25% w porównaniu z atenololem ($p = 0,001$ 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstość występowania śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału mięśnia sercowego nie różniła się znacząco w obu grupach.

Rasa:

W badaniach LIFE u pacjentów rasy czarnej leczonych losartanem większe było ryzyko doświadczenia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, tj. zdarzenia sercowo-naczyniowego (np. zawał mięśnia sercowego, śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych), a szczególnie udaru, niż u pacjentów rasy czarnej leczonych atenololem. Dlatego też wyniki podawania losartanu w porównaniu z atenololem obserwowane w badaniu LIFE nie odnoszą się do pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory w aspekcie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie RENAAL

Badanie *The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)* było klinicznym badaniem kontrolowanym, przeprowadzonym na całym świecie, z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem lub bez. 751 pacjentów leczonych było losartanem. Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasowego na nerkę poza korzystnym działaniem obniżającym ciśnienie krwi.

Pacjenci z białkomoczem i stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszącym 1,3–3,0 mg/dl otrzymujący konwencjonalne leczenie przeciwnadciśnieniowe, bez stosowania inhibitorów ACE i antagonistów angiotensyny II, zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę, modyfikowanej stopniowo w razie konieczności do uzyskania reakcji ciśnienia krwi, lub otrzymującej placebo. Badaczom polecono stopniowe zwiększanie dawki badanego leku do 100 mg raz na dobę, jeśli to było właściwe. 72% pacjentów przyjmowało 100 mg jako dawkę dobową przez większość czasu. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne, antagoniści wapnia, alfa- i beta-adrenolityki i leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo) dozwolone były jako leczenie uzupełniające, w zależności od zapotrzebowania w obu grupach. Pacjentów obserwowano przez okres do 4,6 roku (średnio 3,4 roku).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był punktem końcowym złożonym z podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, krańcowej niewydolności nerek (konieczność wykonania dializy lub przeszczepu) lub śmierci.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków), w porównaniu z placebo (359 przypadków), prowadziło do zmniejszenia o 16,1% ($p=0,022$) ryzyka liczby pacjentów

osiągających pierwszorzędowy punkt końcowy złożony. Znaczące zmniejszenie ryzyka w grupie pacjentów leczonych losartanem wykazano również w stosunku do następujących pojedynczych i połączonych składników pierwszorzędowego punktu końcowego: zmniejszenie o 25,3% ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy ($p=0,006$); zmniejszenie o 28,6% ryzyka krańcowej niewydolności nerek ($p=0,002$); 19,9% zmniejszenie ryzyka krańcowej niewydolności nerek lub śmierci ($p=0,009$); 21,0% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub krańcowej niewydolności nerek ($p=0,01$).

Śmiertelność spowodowana wszystkimi przyczynami nie różniła się znacząco w obu grupach.

W badaniu tym losartan był zwykle dobrze tolerowany, na co wskazywał współczynnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Badanie ELITE-I i ELITE-II

W badaniu ELITE z udziałem 772 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV według klasyfikacji NYHA), prowadzonym przez 48 tygodni, nie zaobserwowano pomiędzy pacjentami leczonymi losartanem a pacjentami leczonymi kaptoprylem różnic dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była długotrwała zmiana w czynności nerek. W badaniu ELITE zaobserwowano, że w porównaniu z kaptoprylem, losartan zmniejszał ryzyko śmiertelności, jednak nie zostało to potwierdzone w następnym, opisanym poniżej badaniu ELITE-II.

W badaniu ELITE-II losartan w dawce 50 mg raz na dobę (początkowa dawka 12,5 mg, zwiększona do 25 mg, a następnie do 50 mg raz na dobę) porównywano z kaptoprylem w dawce 50 mg trzy razy na dobę (początkowa dawka 12,5 mg, zwiększona do 25 mg a następnie do 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu prospektywnym była śmiertelność spowodowana wszystkimi przyczynami. W badaniu tym 3152 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV według klasyfikacji NYHA) obserwowano przez prawie 2 lata (średnio: 1,5 roku) w celu określenia, czy losartan jest bardziej skuteczny w niż kaptopryl zmniejszaniu śmiertelności spowodowanej wszystkimi przyczynami.

W obydwu badaniach klinicznych aktywnie kontrolowanych (nie kontrolowanych placebo) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca, tolerancja losartanu była lepsza niż kaptoprylu, co wyrażało się znacząco niższym współczynnikiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych i istotnie mniejszej częstości występowania kaszlu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia, w wyniku czego powstaje czynny metabolit – pochodna kwasu karboksylowego – oraz inne metabolity nieczynne. Maksymalne stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu występują odpowiednio po 1 godzinie i 3-4 godzinach. Dostępność układowa losartanu potasowego wynosi około 33%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Okolo 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu do czynnego metabolitu. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego

znakowanego węglem ^{14}C radioaktywność w osoczu związana była głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% pacjentów stwierdzono mały stopień przemiany losartanu do czynnego metabolitu.

Eliminacja

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a okres półtrwania wynosi odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin.

Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. Po doustnym podaniu losartanu około 4% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej, a około 6% w postaci czynnego metabolitu. W eliminacji losartanu potasowego i jego czynnego metabolitu ma udział zarówno wydalenie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem ^{14}C około 35% radioaktywności stwierdza się w moczu, a 58% – w kale. Po dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem ^{14}C około 43% radioaktywności stwierdza się w moczu, a 50% w kale.

Liniowość

Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa dla dawek doustnych do 200 mg.

Podczas podawania dawki raz na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji losartanu ani jego czynnego metabolitu w osoczu.

Charakterystyka w grupach pacjentów

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

U kobiet z nadciśnieniem stężenie losartanu w osoczu było do dwukrotnie wyższe niż u mężczyzn z nadciśnieniem, podczas gdy stężenie czynnego metabolitu w osoczu nie różniło się u kobiet i u mężczyzn.

Po podaniu doustnym losartanu pacjentom z mało lub średnio nasiloną poalkoholową marskością wątroby stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu były odpowiednio 5 i 1,7-krotnie większe niż stężenia u młodych ochotników płci męskiej (patrz punkt 4.4 i 4.4).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym powyżej 10 ml/min stężenie losartanu w osoczu nie ulega zmianie. AUC losartanu było około dwukrotnie większe u pacjentów poddawanych hemodializie niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu nie ulega zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów poddawanych hemodializie.

Ani losartan, ani jego czynny metabolit nie mogą być usunięte za pomocą hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologii ogólnej, genotoksyczności i potencjału kancerogennego nie wskazują na istnienie szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, podawanie losartanu spowodowało zmniejszenie parametrów krwi czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy oraz w pojedynczych przypadkach – zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany żołądkowo-jelitowe (uszkodzenie błony śluzowej, wrzody,

nadżerki, krwotoki). Tak jak w przypadku innych substancji działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, wykazano, że losartan wywołuje działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodu, powodując śmierć płodu lub wady rozwojowe.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Powidon K 30

Stearynian magnezu

Otoczka:

Hypromeloza 6

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tabletki 25 mg: 3 lata.

Tabletki 50 mg: 3 lata.

Tabletki 100 mg: 2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

25 mg: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Chronić przed światłem.

50 mg: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Chronić przed światłem.

100 mg: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Al/PVC/PVDC)

Wielkość opakowania:

7, 10, 14, 21, 50, 56, 98, 100, 210 tabletek powlekanych.

Opakowanie szpitalne: 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Farma-Projekt Sp. z o.o.
ul. Salvatorska 14
30-109 Kraków

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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