

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losargamma, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego, co odpowiada 91,6 mg losartanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 70 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki mogą być podzielone na dwie równe dawki

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem  $\geq 0,5$  g/dobę jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat), gdy leczenie inhibitorami ACE nie wydaje się być odpowiednie z powodu niezgodności, zwłaszcza kaszlu, lub przeciwwskazania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany inhibitorem ACE, nie należy zmieniać terapii na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić  $\leq 40\%$ , a ich stan powinien być ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.
- W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

Zwykle stosowana dawka początkowa i podtrzymująca u większości pacjentów wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 3 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 100 mg raz na dobę (rano). Produkt leczniczy Losargamma można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazydem).

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

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Produkt leczniczy Losargamma może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. leki moczopędnymi, lekami blokującymi kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną i innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym, (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

### Niewydolność serca

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

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

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

### *Specjalne grupy pacjentów*

#### Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej

W przypadku pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (np. leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej wynoszącej 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych

Dostosowanie początkowego dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów hemodializowanych nie jest konieczne.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu losartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### Nadciśnienie tętnicze u dzieci

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci z nadciśnieniem w wieku powyżej jednego miesiąca życia (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Dla pacjentów o masie ciała  $> 20$  kg do  $< 50$  kg, którzy potrafią połykać tabletki, zalecana dawka wynosi 25 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 50 mg raz na dobę. Dawkowanie należy dostosować zgodnie z reakcją dotycząca zmiany ciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentów o masie ciała  $> 50$  kg zwykle stosowana dawka wynosi 50 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 100 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u dzieci dawek powyżej 1,4 mg/kg masy ciała (lub ponad 100 mg) na dobę.

Produkt leczniczy Losargamma nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, produkt leczniczy Losargamma nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość przesączania kłębkowego wynosi  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Losargamma nie jest zalecany do stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

#### **Sposób podawania**

Tabletki zawierające losartan należy połykać popijając szklanką wody.

Produkt leczniczy Losargamma można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną 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 (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nadwrażliwość

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

#### Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Losargamma lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci w wieku 6 – 18 lat.

#### Zaburzenia równowagi elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu II i nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie stosującej losartan niż w grupie placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego stężenie potasu jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu należy ściśle kontrolować, szczególnie dokładnie należy obserwować pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny od 30 do 50 ml/min.

Jednoczesne stosowanie losartanu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli zawierających potas nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak jest doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też, nie wolno podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2). Losartan nie jest również zalecany do stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia nerek

W następstwie zahamowania aktywności renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek

zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak osoby z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek. Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku. Losartan należy ostrożnie stosować u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki.

#### Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na brak danych, losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, u których szybkość przesączania kłębkowego wynosi  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia losartanem należy regularnie monitorować czynność nerek ponieważ może się pogarszać. Dotyczy to zwłaszcza przypadków gdy losartan podawany jest przy istniejących innych schorzeniach (gorączka, odwodnienie) mogących wpływać na czynność nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE zaburzało czynność nerek. Dlatego jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2).

#### Przeszczep nerki

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepie nerki.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania tabletek zawierających losartan.

#### Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyńiowo-mózgowe

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

#### Niewydolność serca

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

Brak wystarczających doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień IV wg NYHA), jak również u pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. Dlatego też losartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów. Skojarzone leczenie losartanem i beta-adrenolitykami należy stosować ostrożnie (patrz punkt 5.1).

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

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem Lapp laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Ciąża

Losartanu nie należy stosować w okresie ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży, chyba że leczenie losartanem uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkt 4.3 i 4.6).

#### Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania stanów małego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami, które mogą powodować niedociśnienie jako działanie niepożądane (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, baklofen, amifostyna) może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia

Losartan jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 do czynnego metabolitu karboksykwasy. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) 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 tego działania nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, podczas jednoczesnego przyjmowania innych leków, które zatrzymują potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloridu, triamterenu, spironolaktonu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyna), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano podobną zależność w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II. Stosując jednocześnie lit i losartan należy zachować ostrożność. Jeżeli przyjmowanie obu leków jest konieczne, zalecane jest kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi podczas trwania leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz niselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Takie połączenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w dalszym czasie.

Leczenie z wykorzystaniem mechanizmu podwójnej blokady (np. dodanie inhibitora ACE do antagonisty receptora angiotensyny II) należy ograniczyć do indywidualnie określonych przypadków. Jednocześnie konieczne jest ściśle monitorowanie funkcji nerek. W niektórych badaniach wykazano, że u pacjentów z rozpoznaną miażdżycą naczyń krwionośnych, niewydolnością serca lub cukrzycą w krańcowej fazie uszkodzenia narządów podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania hipotensji, omdleń, hiperkaliemii oraz zmian funkcji nerek (z ostrą niewydolnością nerek włącznie) w porównaniu ze stosowaniem jednego leku wpływającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

## Ciąża

Stosowanie losartanu nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie losartanu jest przeciwwskazane podczas 2. i 3. trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka wpływu teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba że dalsze leczenie lekiem blokującym receptor angiotensyny uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na leczenie AIIRA podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zmniejszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3).

W przypadku wystąpienia ekspozycji na losartan od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

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

## Karmienie piersią

Ponieważ nie są dostępne informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Losargamma w okresie laktacji, produkt ten nie jest zalecany. Zaleca się więc w okresie laktacji stosowanie alternatywnego leczenia z lepiej określonym profilem bezpieczeństwa szczególnie w okresie karmienia noworodków i wcześniaków.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

## **4.8 Działania niepożądane**

Losartan został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- kontrolowane badania kliniczne u > 3000 dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z pierwotnym nadciśnieniem
- kontrolowane badania kliniczne u 177 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem w wieku 6 – 16 lat
- kontrolowane badania kliniczne u > 9000 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 – 80 lat z przerostem lewej komory serca
- kontrolowane badania kliniczne u > 7700 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca
- kontrolowane badania kliniczne u > 1500 pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą i białkomoczem.

W przypadku tych badań klinicznych najczęstszym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Objawy niepożądane podzielono według następujących kategorii:

bardzo często  $\geq 1/10$ ;

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

#### Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanych badaniach klinicznych u 3300 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy,	często
	senność, ból głowy, zaburzenia snu	niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca, dławica piersiowa	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	objawowe niedociśnienie (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych), hipotonia ortostatyczna zależna od dawki, wysypka	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, zaparcia	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie, obrzęk	niezbyt często
Badania diagnostyczne	hiperkaliemia	często
	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)*	rzadko

\*zwykle ustępujące po odstawieniu

#### Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym u 9193 pacjentów w wieku 55-8- lat z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie	często

#### Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badania ELITE I, ELITE II oraz HEAAL w punkcie 5.1) zgłaszano następujące działania niepożądane:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	często
	ból głowy	niezbyt często
	parestezje	rzadko
Zaburzenia serca	omdlenie, migotanie przedsionków, udar naczyniowy mózgu	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie w tym niedociśnienie ortostatyczne	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	anemia	często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka, świąd, wysypka	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie zmęczenie	niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny i potasu w surowicy	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia	niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek	często

\*częste u pacjentów, u których dawka losartanu wzrasta z 50 do 150 mg

#### Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

W kontrolowanym badaniu klinicznym u 1513 pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (badanie

RENAAL, patrz punkt 5.1) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem, które zgłaszano dla losartanu były następujące:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	często
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie, zmęczenie	często
Badania diagnostyczne	hipoglikemia, hiperkaliemia*	często

\*W badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 z chorobą nerek, u 9,9% pacjentów leczonych losartanem wystąpiła hiperkaliemia >5,5 mmol/l, w porównaniu do 3,4% pacjentów otrzymujących placebo.

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	anemia	częstość nieznana
Zaburzenia serca	omdlenie, kołatanie serca	częstość nieznana



Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zakażenia dróg moczowych	częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne	częstość nieznana

#### Badania post-marketingowe

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	anemia, trombocytopenia	częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	szумы uszne	częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości w związku ze stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE; zapalenie naczyń, w tym płamica Schönleina-Henocha.	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	migrena	częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie trzustki	częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie	częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby	rzadko
	zaburzenia czynności wątroby	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka, świąd, wysypka, nadwrażliwość na światło	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni, ból stawów, rabdomioliza	częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji, impotencja	częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja	częstość nieznana
Badania diagnostyczne	hiponatremia	częstość nieznana

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

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

#### *Badania diagnostyczne:*

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

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

#### *Dzieci*

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

ul. Żąbkowska 41

PL-03 736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

#### *Objawy zatrucia*

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami, zależnymi od stopnia przedawkowania są: niedociśnienie i tachykardia.

Z powodu pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego) może wystąpić bradykardia.

#### *Leczenie zatrucia*

W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku oraz rodzaju nasilenia objawów. Za priorytet należy przyjąć stabilizację układu krążenia. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta.

W razie konieczności parametry życiowe należy wyrównać.

Losartanu ani jego czynnych metabolitów nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II  
Kod ATC: C09CA01

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT1 występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor AT1. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E 3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy.

Losartan nie pobudza ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w procesach regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kinazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasilają się działania niepożądane związane z działaniem bradykininy.

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie aktywności reninowej osocza prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak pomimo tego zwiększenia działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II. Po zakończeniu leczenia losartanem wartości PRA i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu trzech dni do wartości początkowych.

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

#### Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (brak efektu „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu nie miało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca.

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

#### Badanie LIFE

Badanie o nazwie LIFE (ang. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było

badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy stosującej raz na dobę atenolol w dawce 50 mg. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (<140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorządowy punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ( $p=0,021$ , 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorządowy złożony punkt końcowy. 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 oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

#### *Rasa*

W badaniu LIFE stwierdzono, że pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorządowego złożonego punktu końcowego, tj. na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych), a zwłaszcza na wystąpienie udaru mózgu niż pacjenci rasy czarnej leczeni atenololem. Dlatego wyniki badania LIFE dotyczące zachorowalności/śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie leczenia losartanem, w porównaniu do leczenia atenololem nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca.

#### Badanie RENAAL

Badanie o nazwie RENAAL (ang. Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. 751 pacjentów leczonych było losartanem.

Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasowego na nerki, wykraczającego poza i ponad korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. Pacjenci z białkomoczem, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,3-3,0 mg/dl, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę, dostosowywanej w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego lub do grupy otrzymującej placebo i mogli także stosować konwencjonalne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Badaczy poinstruowano, aby zwiększali stopniowo dawkę leku, do dawki 100 mg raz na dobę, w zależności od potrzeb; 72% pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg raz na dobę przez dłuższą część okresu stosowania badanego leku. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby. Pacjenci byli obserwowani przez około 4,6 roku (średnio przez 3,4 roku).

Pierwszorządowy punkt końcowy badania był złożonym punktem końcowym i obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, schyłkową niewydolność nerek (konieczność dializoterapii lub przeszczepu) lub zgon.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) wiązało się z 16,1% zmniejszeniem ryzyka ( $p=0,22$ ) wystąpienia pierwszorządowego złożonego punktu końcowego. Jeśli chodzi o wymienione poniżej indywidualne

i połączone składowe pierwszorzędowego punktu końcowego, wyniki wykazały także istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej losartanem: zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 25,3% ( $p=0,006$ ); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ( $p=0,002$ ), zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ( $p=0,009$ ), zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ( $p=0,010$ ).

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy dwiema leczonymi grupami pod względem częstości zgonów ze wszystkich przyczyn. W badaniu tym losartan był na ogół dobrze tolerowany, o czym świadczy zbliżona częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z grupą placebo.

#### Badanie HEAAL

Badanie HEAAL (ang The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) było kontrolowanym klinicznie badaniem przeprowadzonym na całym świecie wśród 3834 pacjentów w wieku 18-98 lat z niewydolnością serca (klasa II-IV według), u których występowała nietolerancja na leczenie inhibitorami ACE. Pacjenci byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę lub 150 mg losartanu raz na dobę i mogli stosować także konwencjonalne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE. Pacjenci obserwowani byli przez okres 4 lat (mediana 4,7 lat).

Pierwszorzędowy punkt końcowy tego badania był złożonym punktem końcowym i obejmował śmiertelność całkowitą lub hospitalizację z powodu niewydolności serca.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem w dawce 150 mg (828 przypadków) w porównaniu do losartanu w dawce 50 mg (889 przypadków) wiązało się z 10,1% zmniejszeniem ryzyka ( $p=0,027$ ; 95% przedział ufności 0,82-0,99) wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Było to głównie wynikiem zmniejszenia ilości hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Leczenie losartanem w dawce 150 mg zmniejszało o 13,5% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu do losartanu w dawce 50 mg ( $p=0,025$ ; 95% przedział ufności 0,76-0,98). Wskaźnik śmiertelności całkowitej nie różnił się znacząco w obu badanych grupach. Zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie oraz hiperkaliemia występowały częściej w grupie pacjentów przyjmujących losartan w dawce 50 mg, jednak występowanie tych działań niepożądanych nie prowadziło do znacznie częstszego przerywania leczenia pacjentów z grupy otrzymującej losartan w dawce 150 mg.

#### Badania ELITE I i ELITE II

W badaniu ELITE, trwającym 48 tygodni, przeprowadzonym w grupie 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w pierwszorzędowym punkcie końcowym, jakim były utrzymujące się zaburzenia czynności nerek, w grupie pacjentów leczonych losartanem i w grupie leczonych kaptoprylem. Zaobserwowane podczas badania ELITE mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w badaniu ELITE II, opisanym poniżej.

W badaniu ELITE losartan w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg stopniowo zwiększana do 25 mg, potem 50 mg raz na dobę) porównywano z kaptoprylem w dawce 50 mg trzy razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg stopniowo zwiększana do 25 mg i potem 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędowym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita.

W tym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) było obserwowanych przez prawie dwa lata (mediana: 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan w większym stopniu wpływa na zmniejszenie śmiertelności całkowitej niż kaptopryl. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazał statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej.

W obu badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy (nie placebo) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca losartan był lepiej tolerowany niż kaptopryl, co oceniono na podstawie znacznie mniejszej częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz znacznie mniejszej częstości występowania kaszlu. Zwiększoną śmiertelność obserwowano w badaniu ELITE II w małych podgrupach (22% wszystkich pacjentów z niewydolnością serca) przyjmujących beta-adrenolityki na początku badania.

## Dzieci

### Nadciśnienie u dzieci

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 dzieci z nadciśnieniem, w wieku 6 do 16 lat, z masą ciała > 20 kg i szybkością przesączania kłębkowego > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ustalono działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu. Pacjenci o masie ciała > 20 kg do < 50 kg otrzymywali 2,5; 25 lub 50 mg losartanu na dobę, a pacjenci o masie ciała > 50 kg otrzymywali 5, 50 lub 100 mg losartanu na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia losartan podawany jeden raz na dobę zmniejszył ciśnienie krwi w zależności od dawki.

Generalnie występowała reakcja na dawkę. Związek z reakcją na dawkę stał się bardzo oczywisty w grupie przyjmującej małą dawkę w porównaniu z grupą przyjmującą średnią dawkę (okres I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), lecz był słabszy gdy porównywano grupę przyjmującą średnią dawkę z grupą przyjmującą dużą dawkę (okres I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Najniższe dawki, których dotyczyło badanie, 2,5 mg i 5 mg, odpowiadające średniej dobowej dawce 0,07 mg/kg nie wykazały jednakże zgodnej skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego.

Wyniki te potwierdzono podczas II okresu badania, kiedy po trzech tygodniach leczenia, losowo dobrani pacjenci kontynuowali stosowanie losartanu lub placebo. Wzrost różnicy ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z placebo był największy w grupie przyjmującej średnią dawkę (6,70 mm Hg średnia dawka vs. 5,38 mmHg duża dawka). Wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi był taki sam zarówno u pacjentów otrzymujących placebo jak i u tych, w dalszym ciągu stosujących losartan w najniższej dawce, w każdej grupie, sugerując tym samym, że najmniejsza dawka stosowana w każdej grupie nie miała znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego.

Nie zbadano długoterminowego wpływu losartanu na wzrost, okres dojrzewania i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowej skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego losartanem w dzieciństwie w odniesieniu do zmniejszania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i umieralności.

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo i aktywnym komparatorem (amlodypiną) zbadano wpływ losartanu na białkomocz u dzieci z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym (N=60) oraz u dzieci z białkomoczem bez nadciśnienia tętniczego (N=246). Białkomocz definiowano jako stosunek zawartości białka do kreatyny w moczu na poziomie  $\geq 0,3$ . Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 18 lat) zrandomizowano do grup przyjmujących losartan (n=30) albo amlodypinę (n=30). Pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku życia do 18 lat) zrandomizowano do grup przyjmujących losartan (n=122) albo placebo (n=124). Losartan podawano w dawkach od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do dawki maksymalnej 100 mg/dobę). Amlodypinę podawano w dawkach od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do dawki maksymalnej 5 mg/dobę).

Ogólnie po 12 tygodniach leczenia u pacjentów przyjmujących losartan wystąpiło statystycznie znaczące obniżenie białkomoczu w odniesieniu do wartości początkowej o 36% w porównaniu ze zwiększeniem o 1% w grupie placebo/amlodypiny (p<0,001). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących losartan wystąpiło statystycznie znaczące obniżenie białkomoczu w odniesieniu do wartości początkowej o -41,5% (95% przedział ufności -29,9; -51,1) w porównaniu z +2,4% (95% przedział ufności -22,2; 14,1) u pacjentów przyjmujących amlodypinę. Obniżenie wartości zarówno ciśnienia skurczowego jak i ciśnienia rozkurczowego było większe w grupie przyjmującej losartan (-5,5/-3,8 mmHg) w porównaniu z grupą przyjmującą amlodypinę (-0,1/+0,8 mmHg). U pacjentów bez nadciśnienia tętniczego odnotowano niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie otrzymującej losartan (-3,7/-3,4 mmHg) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy zmniejszeniem się białkomoczu a ciśnieniem tętniczym, jednakże istnieje możliwość, że obniżenie wartości ciśnienia tętniczego spowodowało, częściowo, zmniejszenie się białkomoczu, w grupie pacjentów przyjmujących losartan. Nie badano długoterminowych skutków obniżenia białkomoczu u dzieci.

Długoterminowe działanie losartanu u dzieci z białkomoczem badano przez okres do trzech lat podczas fazy przedłużenia tego samego badania prowadzonego metodą otwartej próby w celu oceny bezpieczeństwa. O udział w tej fazie poproszono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie podstawowe. W fazie przedłużenia badania w celu oceny bezpieczeństwa wzięło udział 268 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji do grupy przyjmującej losartan (N=134) lub grupy otrzymującej enalapryl (N=134), a 109 pacjentów zostało poddanych obserwacji kontrolnej trwającej

≥3 lata (na podstawie predefiniowanego punktu zakończenia przez ≥100 pacjentów 3-letniego okresu obserwacji w ramach fazy przedłużenia badania). Zakresy dawek losartanu i enalaprylu, podawanych według uznania badacza, wynosiły odpowiednio 0,30-4,42 mg/kg/dobę oraz 0,02-1,13 mg/kg/dobę. Podczas fazy przedłużenia badania w przypadku większości pacjentów nie została przekroczona maksymalna dawka dobową 50 mg u pacjentów o masie ciała < 50 kg oraz 100 mg u pacjentów o masie ciała > 50 kg. U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (n=205) enalapryl miał ilościowo większy wpływ na białkomocz w porównaniu do losartanu (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) vs -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) oraz na GFR (9,4(95% CI 0,4; 18,4) vs -4,0(95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (n=49), losartan miał ilościowo większy wpływ na białkomocz (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) oraz na GFR (18,9(95% CI 5,2; 32,5) vs -13,4(95% CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Podsumowując, wyniki fazy przedłużenia badania w celu oceny bezpieczeństwa wykazały dobrą tolerancję losartanu, który powodował trwale zmniejszenie białkomoczu bez znaczących zmian szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) przez okres 3 lat.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie:

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu, kwas karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Dostępność biologiczna losartanu podawanego w tabletkach wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3 do 4 godzin.

### Dystrybucja:

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

### Biotransformacja:

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcana w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego węglem <sup>14</sup>C, aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około jednego procenta badanych stwierdzono minimalne przekształcenie losartanu w czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

### Wydalenie:

Klirensy z osocza losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą 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.

Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg. Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki do 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu.

W procesie eliminacji losartanu i jego metabolitów mają znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym / dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem <sup>14</sup>C około 35% / 43% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, 58% / 50% w kale.

### Charakterystyka farmakokinetyczna w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różniło się zasadniczo od stężenia u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U kobiet z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu w osoczu krwi było do dwóch razy większe niż

u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, podczas gdy stężenie czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różniło się u kobiet i mężczyzn.

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

Stężenia losartanu w osoczu krwi nie zmieniają się u pacjentów z 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.

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

#### Farmakokinetyka u dzieci

Przeprowadzono badania dotyczące farmakokinetyki losartanu, w których uczestniczyło 50 dzieci z nadciśnieniem, w wieku > 1 miesiąca do < 16 lat, przyjmujących losartan doustnie w dawce wynoszącej około 0,54 do 0,77 mg/kg (średnie dawki).

Uzyskane wyniki wskazują, że losartan przekształcany jest do czynnego metabolitu we wszystkich grupach wiekowych. Wyniki wskazują, że parametry farmakokinetyczne losartanu po podaniu doustnym jest z grubsza podobna u niemowląt i dzieci uczących się chodzić, dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz u młodzieży. Parametry farmakokinetyczne metabolitu różniły się w znacznym stopniu w grupach wiekowych. Różnice te były statystycznie znamienne przy porównaniu dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą. Ekspozycja u niemowląt/dzieci uczących się chodzić była względnie duża.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podawanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Tak jak w przypadku innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, losartan wykazuje szkodliwe działanie na płód w późniejszym okresie rozwoju, co jest przyczyną jego obumarcia lub malformacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń:

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Hypromeloza 6cp  
Hydroksypropyloceluloza  
Tytanu dwutlenek (E171)



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVDC/PE/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71 034 Böblingen

Niemcy

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

18023

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

28.03.2011

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

12.09.2013