

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Losartanum 123ratio, 50 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 50 mg losartanu potasowego, co odpowiada 45,8 mg losartanu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu:*

Każda tabletkę zawiera 9,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Białe, owalne, lekko wypukłe tabletkę powlekane, z wytłoczoną liczbą „50” po jednej stronie oraz linią podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat .
- Leczenie chorób nerek u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, z białkomoczem  $\geq 0,5$  g/dobę, stanowiące część terapii przeciwnadciśnieniowej.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, jeżeli leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) nie jest wskazane ze względu na niezgodności, zwłaszcza kaszel lub przeciwwskazania. Nie należy zmieniać leczenia na losartan u pacjentów z niewydolnością serca, u których uzyskano stabilizację stanu klinicznego podczas podawania inhibitorów ACE. Frakcja wyrzutowa lewej komory powinna wynosić  $\leq 40$  %, stan kliniczny pacjenta powinien być ustabilizowany oraz pacjent powinien mieć ustalony schemat leczenia przewlekłej niewydolności serca.
- Zmniejszenie ryzyka udaru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca udokumentowanym w badaniu elektrokardiograficznym (patrz punkt 5.1. Badanie LIFE, rasa).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 3-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Niektórzy pacjenci mogą osiągnąć dodatkowe korzyści przez zwiększenie dawki do 100 mg losartanu raz na dobę (rano).

Losartan może być przyjmowany razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1), zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazdem).

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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia, alfa- lub beta-adrenolitykami oraz z lekami działającymi ośrodkowo), jak również z insuliną i innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami oraz inhibitorami glukozydazy).

### Niewydolność serca

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach cotygodniowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę, 100 mg na dobę, do dawki maksymalnej 150 mg raz na dobę), w zależności od tolerancji leku przez pacjenta.

### Zmniejszanie ryzyka udaru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca udokumentowanym w badaniu elektrokardiograficznym

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu wynosi 50 mg raz na dobę. Należy podawać dodatkowo małą dawkę hydrochlorotiazydu i (lub) zwiększyć dawkę losartanu do 100 mg raz na dobę, w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

### *Specjalne grupy pacjentów*

#### Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów poddawanych hemodializoterapii

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

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć zmniejszenie dawki. Brak doświadczenia klinicznego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego powodu losartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu u dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat w leczeniu nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 5.2).

Dla pacjentów o mc. od 20 kg do 50 kg, potrafiących połknąć tabletkę, zalecana dawka to 25 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawka ta może być zwiększona do dawki maksymalnej 50 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

Dla pacjentów o mc. większej niż 50 kg zazwyczaj stosowana dawka to 50 mg raz na dobę.

W wyjątkowych przypadkach dawka ta może być zwiększona do dawki maksymalnej 100 mg raz na dobę. Dawki większe niż 1,4 mg/kg mc. (lub powyżej 100 mg) na dobę nie zostały przebadane u dzieci i młodzieży.

Nie należy podawać losartanu dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ze względu na ograniczone dane w tej grupie wiekowej.

Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ze względu na brak danych (patrz punkt 4.4).

Również nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Sposób podawania

Tabletki Losartanum 123ratio należy połykać popijając szklanką wody, można je przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Jednoczesne stosowanie losartanu z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

#### Nadwrażliwość

Należy uważnie obserwować pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) (patrz punkt 4.8).

#### Niedociśnienie i zaburzenia wodno - elektrolitowe

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu wskutek intensywnego leczenia lekami moczopędnymi, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki. Powyższe zaburzenia należy wyrównać przed zastosowaniem losartanu lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to także dzieci w wieku od 6 do 18 lat.

#### Zaburzenia elektrolitowe

Zaburzenia elektrolitowe występują często u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z cukrzycą lub bez cukrzycy. W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie przyjmującej losartan, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 4.8). Z tego powodu należy ściśle monitorować stężenie potasu w osoczu, jak również klirens kreatyniny, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i klirensiem kreatyniny wynoszącym 30-50 ml/min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu i substytutów soli kuchennej zawierających potas z losartanem (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia wątroby

Dane farmakokinetyczne wskazują na istotne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, dlatego należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego powodu losartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Również nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia nerek

Odnotowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek, będące skutkiem zahamowania układu renina- angiotensyna (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek jest zależna od układu renina- angiotensyna- aldosteron, takich jak pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina- angiotensyna- aldosteron, u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi. Tego rodzaju zaburzenia mogą być odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania losartanu u osób z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

### *Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ze względu na brak danych (patrz punkt 4.2).

Należy regularnie kontrolować czynność nerek podczas leczenia losartanem, ponieważ może się ona pogorszyć. Dotyczy to szczególnie przypadków, kiedy losartan jest podawany w stanach, które mogą sprzyjać zaburzeniom czynności nerek (gorączka, odwodnienie).

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE powoduje pogorszenie czynności nerek. Dlatego nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5).

### Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zwykle nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina- angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania losartanu.

### Choroba wieńcowa i zaburzenia naczyniowo-mózgowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi może skutkować zawałem mięśnia sercowego lub udarem mózgu.

### Niewydolność serca

Podobnie jak w przypadku innych leków działających na układ renina- angiotensyna, istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz (często ostrych) zaburzeń czynności nerek u pacjentów z niewydolnością serca, z zaburzeniami czynności nerek lub bez.

Brak wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) oraz u pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu, zaburzeniami rytmu serca. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania losartanu w tych grupach pacjentów. Skojarzenie losartanu z beta-adrenolitykiem należy stosować z zachowaniem ostrożności. (patrz punkt 5.1).

### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, bądź z kardiomiopatią przerostową.

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania losartanu podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia losartanem, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie losartanu i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan oraz inni antagoniści angiotensyny wykazują znacznie mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania małej aktywności 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 lekami, które powodują niedociśnienie jako działanie niepożądane (takimi jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen i amifostyna) może zwiększać ryzyko niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu, kwasu karboksylowego. W badaniach klinicznych wykazano, iż flukonazol (inhibitor CYP2C9) powoduje zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu o ok. 50%. Stwierdzono, iż podczas jednoczesnego leczenia losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolicznych) stężenie czynnego metabolitu w osoczu zmniejsza się o 40%. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane. Nie stwierdzono różnic stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących angiotensynę II lub jej działanie, jednoczesne stosowanie innych leków powodujących gromadzenie potasu (np. leki moczopędne oszczędzające potas: amilorid, triamteren, spironolakton) lub mogących zwiększyć stężenie potasu (np. heparyna), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, może skutkować zwiększeniem stężenia potasu w osoczu. Nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksyczności. Bardzo rzadkie przypadki dotyczyły również antagonistów receptora angiotensyny II. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania litu i losartanu. Jeżeli takie leczenie skojarzone okaże się niezbędne, zaleca się monitorowanie stężenia litu w osoczu.

W przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w

dawkach przeciwwzapalnych oraz niewybiórczych NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych oraz NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek lub powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Takie leczenie skojarzone należy stosować ze szczególną ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie leczenia.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

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

##### Ciąża

Nie zaleca się stosowania losartanu podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie losartanu jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może istnieć dla tej grupy leków produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie losartanu i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz również punkt 5.3).

Jeśli narażenie na losartan wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały losartan należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### Karmienie piersią:

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania losartanu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania losartanu, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się stosowanie alternatywnych metod leczenia, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania tego typu czynności należy jednak wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub senności podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego, szczególnie na początku leczenia lub w przypadku zwiększania dawki.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działanie losartanu oceniano w następujących badaniach klinicznych:

- kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem > 3000 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym,
- kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 177 pacjentów w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym,
- kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem > 9000 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca (patrz badanie LIFE w punkcie 5.1),
- kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem > 7700 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badania ELITE I, ELITE II i HEAAL w punkcie 5.1),
- kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem > 1500 pacjentów wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (patrz badanie RENAAL w punkcie 5.1).

W tych badaniach klinicznych najczęstszym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych poniżej określa się następująco: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych określona w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych określona według wskazań				Inne
	Nadciśnienie	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca	Przewlekła niewydolność serca	Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
niedokrwistość			często		częstość nieznana
małopłytkowość					częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy* i zapalenie naczyń krwionośnych**					rzadko
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
depresja					częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często	często	często	często	
senność	niezbyt często				
ból głowy	niezbyt często		niezbyt często		

zaburzenia snu	niezbyt często				
parestezja			rzadko		
migrena					częstość nieznana
zaburzenia smaku					częstość nieznana
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>					
zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	często	często			
szum uszny					częstość nieznana
<b>Zaburzenia serca</b>					
kołatanie serca	niezbyt często				
dławica piersiowa	niezbyt często				
omdlenie			rzadko		
migotanie przedsionków			rzadko		
incydent naczyniowo - mózgowy			rzadko		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
niedociśnienie (ortostatyczne), w tym zależne od dawki objawy ortostatyczne <sup>  </sup>	niezbyt często		często	często	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
duszność			niezbyt często		
kaszel			niezbyt często		częstość nieznana
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
ból brzucha	niezbyt często				
zaparcie	niezbyt często				
biegunka			niezbyt często		częstość nieznana
nudności			niezbyt często		
wymioty			niezbyt często		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
zapalenie trzustki					częstość nieznana
zapalenie wątroby					rzadko
zaburzenia czynności wątroby					częstość nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
pokrzywka			niezbyt często		częstość nieznana



świąd			niezbyt często		częstość nieznana
wysypka	niezbyt często		niezbyt często		częstość nieznana
nadwrażliwość na światło					częstość nieznana
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej</b>					
ból mięśni					częstość nieznana
ból stawów					częstość nieznana
rabdomioliza					częstość nieznana
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
zaburzenia czynności nerek			często		
niewydolność nerek			często		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>					
zaburzenia erekcji/impotencja					częstość nieznana
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
osłabienie	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
zmęczenie	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
obrzęk	niezbyt często				
złe samopoczucie					częstość nieznana
<b>Badania diagnostyczne</b>					
hiperkaliemia	często		niezbyt często <sup>†</sup>	często <sup>‡</sup>	
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) <sup>§</sup>	rzadko				
zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny i potasu w surowicy			często		
hiponatremia					częstość nieznana
hipoglikemia				często	

\*w tym obrzęk krtani, głośni, twarzy, warg, gardła, i (lub) języka (powodujący zwężenie dróg oddechowych); u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości w związku ze stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE

\*\* w tym plamica Schoenleina-Henocha

|| zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych

† często u pacjentów, którzy otrzymali 150 mg zamiast 50 mg losartanu

‡ W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, u 9,9% pacjentów leczonych losartanem w tabletkach i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiła hiperkaliemia (> 5,5 mmol/l)

§ zazwyczaj ustępowało po zaprzestaniu leczenia

Następujące dodatkowe działania niepożądane występowały częściej u pacjentów otrzymujących losartan niż placebo (częstość nieznana): ból pleców, zakażenie dróg moczowych, objawy grypopodobne.

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

U pacjentów z grupy ryzyka odnotowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek, będące skutkiem zahamowania układu angiotensyna- renina- aldosteron; takie zmiany w czynności nerek mogą być odwracalne po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży wydaje się być podobny do tych, które występowały u dorosłych pacjentów. Dane w tej grupie pacjentów 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
Tel: + 48 22 49 21 301  
Fax: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

#### *Objawy zatrucia*

Dostępne są ograniczone dane dotyczących przedawkowania leku u ludzi. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania to niedociśnienie i tachykardia. Na skutek pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego) może wystąpić bradykardia.

#### *Leczenie zatrucia*

W przypadku pojawienia się objawów niedociśnienia należy zastosować leczenie podtrzymujące. Postępowanie jest uzależnione od czasu, jaki upłynął od przyjęcia produktu leczniczego oraz rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsza jest stabilizacja układu sercowo-naczyniowego. W przypadku doustnego przyjęcia leku wskazane jest podanie odpowiedniej dawki węgla aktywnego. Następnie należy ściśle monitorować parametry życiowe i korygować je w razie potrzeby.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

*Grupa farmakoterapeutyczna:* antagoniści receptorów angiotensyny II, preparaty proste  
*Kod ATC:* C09CA01

#### Mechanizm działania

Losartan jest syntetycznym doustnym antagonistą receptora angiotensyny II (AT<sub>1</sub>). Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne, jest podstawowym hormonem układu renina- angiotensyna o istotnym znaczeniu w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorem AT<sub>1</sub>, obecnym w wielu tkankach (np. mięśniówka gładka naczyń, nadnercza, nerki i serce), wykazując szereg istotnych działań biologicznych, włączając skurcz

naczyń krwionośnych i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również rozrost komórek mięśni gładkich.

Losartan wybiórczo blokuje receptor  $AT_1$ . Losartan i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E-3174), blokują *in vitro* i *in vivo* wszystkie fizjologicznie istotne działania angiotensyny II, bez względu na jej źródło i szlak syntezy.

Losartan nie wykazuje działania agonistycznego ani też nie blokuje innych receptorów dla hormonów bądź kanałów jonowych istotnych dla regulacji układu krążenia. Ponadto, losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu rozkładającego bradykininę. Dzięki temu nie nasila działań niepożądanych wywoływanych przez bradykininę.

Podczas podawania losartanu, zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza. Zwiększenie aktywności reninowej osocza powoduje zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Pomimo tego, działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II. Po zaprzestaniu leczenia losartanem, aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II powracają do wartości wyjściowych w ciągu 3 dni.

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora  $AT_1$  niż do receptora  $AT_2$ . Czynny metabolit wykazuje 10 - 40 razy silniejsze działanie od losartanu w stosunku wagowo- wagowym.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

##### Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, otrzymujących losartan raz na dobę, stwierdzono statystycznie istotne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Pomiar ciśnienia krwi po 24 godzinach od podania leku w porównaniu z pomiarem wykonanym po 5-6 godzinach od podania wykazał obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymujące się przez 24 godziny, z zachowaniem naturalnego rytmu dobowego. Obniżenie ciśnienia odnotowane na końcu przerwy pomiędzy dawkami wynosiło ok. 70-80% działania obserwowanego po 5-6 godzinach od podania.

Zaprzestanie podawania losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie skutkowało gwałtownym zwiększeniem ciśnienia tętniczego krwi (efekt „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego, losartan nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na częstość pracy serca.

Skuteczność losartanu jest jednakowa u mężczyzn i kobiet, a także u pacjentów młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym.

##### Badanie LIFE

Badanie LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było randomizowanym, aktywnie kontrolowanym badaniem z potrójną ślepą próbą, przeprowadzonym w grupie 9193 pacjentów w wieku 55-80 lat z nadciśnieniem tętniczym, z przerostem lewej komory serca udokumentowanym w badaniu elektrokardiograficznym. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub atenolol w dawce 50 mg. Jeżeli pożądana wartość ciśnienia krwi (<140/90 mm Hg) nie została osiągnięta, w pierwszej kolejności dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a w razie konieczności zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W celu osiągnięcia pożądanego ciśnienia tętniczego stosowano w razie potrzeby inne leki przeciwnadciśnieniowe, za wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub beta-adrenolityków.

Średni czas obserwacji pacjentów wynosił 4,8 roku.

Główny punkt końcowy stanowiły łącznie chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów i zawałów serca. Ciśnienie krwi wykazywało znaczące obniżenie do podobnych wartości w obu grupach. U pacjentów osiągających główny złożony punkt końcowy, przyjmowanie losartanu skutkowało zmniejszeniem ryzyka o 13% ( $p=0,021$ , 95% przedział ufności 0,77- 0,98), w porównaniu z pacjentami otrzymującymi atenolol. Było to głównie związane ze zmniejszeniem częstości występowania udaru. Leczenie losartanem zmniejszyło ryzyko udaru o 25% w porównaniu do atenololu ( $p=0,001$ , 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawałów serca nie różniła się znacząco pomiędzy obiema grupami pacjentów.

### *Rasa*

W badaniu LIFE pacjenci rasy czarnej przyjmujący losartan byli w grupie większego ryzyka wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego, tj. incydentu sercowo-naczyniowego (np. zawał serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), a zwłaszcza udaru mózgu niż pacjenci rasy czarnej przyjmujący atenolol. Dlatego wyniki uzyskane dla losartanu w porównaniu z atenololem w badaniu LIFE w odniesieniu do chorobowości/śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych nie mają zastosowania u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym oraz 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 oraz białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. 751 pacjentów było leczonych losartanem.

Celem badania było wykazanie działania nefroprotektoryjnego losartanu potasowego, występującego niezależnie od działania obniżającego ciśnienie krwi.

Pacjenci z białkomoczem oraz stężeniem kreatyniny w osoczu wynoszącym 1,3-3,0 mg/dl przyjmujący standardowe leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów angiotensyny II, byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg, w razie potrzeby zwiększanej, aż do uzyskania obniżenia ciśnienia krwi lub do grupy otrzymującej placebo. Badacze otrzymali polecenie zwiększania dawki leku do 100 mg raz na dobę w razie potrzeby; 72% pacjentów otrzymywało dobową dawkę leku wynoszącą 100 mg przez większość czasu trwania badania. Stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (leki moczopędne, antagoniści wapnia, alfa- i beta- adrenolityki oraz leki działające ośrodkowo) było dozwolone jako leczenie uzupełniające w zależności od potrzeb pacjentów w obu grupach. Czas obserwacji pacjentów wyniósł do 4,6 roku (średnio 3,4 roku).

Główny punkt końcowy badania stanowiły łącznie: podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, schyłkowa niewydolność nerek (wymagająca przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienia nerki) lub zgon.

Wyniki badań wykazały, iż leczenie losartanem (327 przypadków) skutkowało zmniejszeniem o 16,1% ( $p=0,022$ ) ryzyka osiągnięcia przez pacjentów głównego złożonego punktu końcowego, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (359 przypadków). W przypadku indywidualnych i złożonych składowych głównego punktu końcowego, wykazano również znaczące zmniejszenie ryzyka w grupie otrzymującej losartan: 25,3% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu ( $p=0,006$ ); 28,6% zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek ( $p=0,002$ ); 19,9% zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu ( $p=0,009$ ); 21,0% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w osoczu lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek ( $p=0,01$ ).

Nie wykazano znaczących różnic w śmiertelności ze wszystkich przyczyn pomiędzy obiema badanymi grupami.

Podawany w badaniu losartan był ogólnie dobrze tolerowany, o czym świadczy fakt, iż częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna z częstością odnotowaną w grupie otrzymującej placebo.

#### **Badanie HEAAL**

Badanie o nazwie Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) było badaniem klinicznym z grupą kontrolną, prowadzonym na całym świecie, w którym uczestniczyło 3 834 pacjentów w wieku 18 do 98 lat z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) i nietolerancją leczenia inhibitorami ACE. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 50 mg lub 150 mg losartanu raz na dobę, dodatkowo do standardowego leczenia, z wyłączeniem inhibitorów ACE.

Pacjenci byli obserwowani przez ponad 4 lata (mediana 4,7 lat). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był złożony i obejmował zgon z dowolnej przyczyny lub hospitalizację z powodu niewydolności serca.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem w dawce 150 mg (828 przypadków), w porównaniu ze stosowaniem losartanu w dawce 50 mg (889 przypadków), wiązało się z 10,1% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego ( $p=0,027$  95% przedział ufności 0,82-0,99). Głównie było to związane ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Leczenie dawką 150 mg losartanu zmniejszyło ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 13,5%, w porównaniu do dawki 50 mg losartanu ( $p=0,025$  95% przedział ufności 0,76-0,98). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy leczonymi grupami pod względem częstości zgonów ze wszystkich przyczyn. Niewydolność nerek, niedociśnienie i hiperkaliemia występowały częściej w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg niż w grupie otrzymującej dawkę 50 mg, lecz występowanie tych działań niepożądanych nie doprowadziło do częstszego przerywania leczenia w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg.

#### **Badania ELITE-I i ELITE-II**

W badaniu ELITE trwającym 48 tygodni, z udziałem 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami przyjmującymi losartan oraz zażywającymi kaptopryl, w odniesieniu do głównego punktu końcowego, który stanowiły długoterminowe zaburzenia czynności nerek. Wnioski pochodzące z badania ELITE, stwierdzające iż losartan zmniejsza ryzyko zgonu pacjentów w porównaniu z kaptoprylem, nie zostały potwierdzone w kolejnym badaniu ELITE-II, opisanym poniżej.

W badaniu ELITE-II porównywano działanie losartanu w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, zwiększana do 25 mg, a następnie do 50 mg raz na dobę) z działaniem kaptoprylu w dawce 50 mg trzy razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, zwiększana do 25 mg, a następnie do 50 mg trzy razy na dobę). Główny punkt końcowy tego prospektywnego badania stanowiła śmiertelność ogólna.

W badaniu tym obserwowano 3152 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) przez około 2 lata (średnio 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan zmniejsza śmiertelność ogólną w większym stopniu niż kaptopryl. Główny punkt końcowy nie wykazał statystycznie istotnej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zmniejszeniu śmiertelności ze wszystkich przyczyn.

W obu badaniach klinicznych kontrolowanych lekiem porównawczym (nie placebo), z udziałem pacjentów z niewydolnością serca, tolerancja była znacznie większa w przypadku losartanu niż kaptoprylu, co określono na podstawie znacznie mniejszej częstości przerywania leczenia wskutek wystąpienia działań niepożądanych oraz znacznie mniejszej częstości występowania kaszlu.

Zwiększenie śmiertelności obserwowano w badaniu ELITE-II w małej podgrupie (22 % wszystkich pacjentów z niewydolnością serca), stosującej głównie beta-adrenolityki.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach - ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) oraz VA NEPHRON-D

(ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, potwierdzonymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

#### Nadciśnienie u dzieci i młodzieży

Przeciwnadciśnieniowe działanie losartanu stwierdzono w badaniu klinicznym z udziałem 177 dzieci w wieku 6-16 lat z nadciśnieniem tętniczym, o masie ciała > 20 kg i ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacjenci o masie ciała od 20 kg do 50 kg otrzymywali 2,5 mg, 25 mg albo 50 mg losartanu na dobę, a pacjenci o mc. > 50 kg otrzymywali 5 mg, 50 mg lub 100 mg losartanu na dobę.

Po upływie trzech tygodni, losartan podawany raz na dobę powodował obniżenie minimalnego ciśnienia krwi w sposób zależny od dawki. Podsumowując, obserwowano zależność reakcji od dawki. Zależność ta była szczególnie wyraźna w grupie małych dawek w porównaniu z dawkami średnimi (okres I: - 6,2 mm Hg w porównaniu do -11,65 mm Hg), jednak okazała się mniej oczywista po porównaniu grupy dawek średnich z grupą dawek dużych (okres I: -11,65 mm Hg w porównaniu do -12,21 mm Hg). Najmniejsze badane dawki, 2,5 mg i 5 mg, odpowiadające średniej dawce dobowej 0,07 mg/kg mc. wydawały się nie zapewniać stałego działania przeciwnadciśnieniowego.

Wyniki te zostały potwierdzone w II fazie badania, w którym po trzech tygodniach pacjentów zrandomizowano do kontynuacji leczenia losartanem lub do grupy placebo. Różnica w zwiększeniu ciśnienia krwi w porównaniu z placebo była największa w grupie dawek średnich (6,70 mm Hg dla dawki średniej, w porównaniu do 5,38 mm Hg dla dawki dużej). Zwiększenie minimalnego ciśnienia rozkurczowego było takie samo u pacjentów otrzymujących placebo oraz u osób kontynuujących leczenie losartanem w najmniejszej dawce w każdej z grup, co znów sugeruje, że najmniejsza dawka w każdej grupie nie miała istotnego działania przeciwnadciśnieniowego.

Nie badano długotrwałego wpływu losartanu na wzrost, dojrzewanie płciowe i ogólny rozwój dziecka. Nie ustalono także długoterminowej skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego losartanem w okresie dzieciństwa, w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo - naczyniowych.

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym z grupami kontrolnymi - placebo oraz substancją czynną (amlodypiną) zbadano wpływ losartanu na białkomocz u dzieci z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym (N=60) oraz u dzieci z białkomoczem prawidłowym ciśnieniem tętniczym (N=246). Białkomocz zdefiniowano jako stosunek stężenia białka w moczu do stężenia kreatyniny wynoszący  $\geq 0,3$ . Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 18 lat) wybrano losowo do grup przyjmujących losartan (n=30) albo amlodypinę (n=30). Pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku życia do 18 lat) wybrano losowo 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 zmniejszenie białkomoczu w odniesieniu do wartości początkowej, o 36%, w porównaniu ze zwiększeniem o 1% w grupie placebo/amlodypiny ( $p \leq 0,001$ ). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących losartan wystąpiło statystycznie znaczące zmniejszenie białkomoczu w odniesieniu do wartości początkowej, o -41,5% (95% CI -29,9; -51,1), w porównaniu z +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) u pacjentów przyjmujących amlodypinę. Zmniejszenie 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 z prawidłowym ciśnieniem tętniczym odnotowano niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego w grupie przyjmującej losartan (-3,7/ -3,4 mmHg) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy zmniejszeniem się białkomoczu a ciśnieniem tętniczym, jednakże jest możliwe, że zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego spowodowało częściowo zmniejszenie się białkomoczu w grupie pacjentów przyjmujących losartan.

Długotrwałe skutki stosowania losartanu u dzieci z białkomoczem były badane przez okres do 3 lat w przedłużonej otwartej fazie tego samego badania, do którego zaproszono wszystkich pacjentów kończących 12 tygodniowe badanie podstawowe. Do przedłużonej otwartej fazy tego badania przystąpiło 268 pacjentów i zostali oni losowo przydzieleni do grup otrzymujących losartan (N=134) lub enalapryl (N=134), a 109 pacjentów obserwowano przez  $\geq 3$  lata (wcześniej zdefiniowano punkt końcowy jako  $\geq 100$  pacjentów kończących 3-letni okres obserwacji w przedłużonej fazie badania podstawowego). Zakres dawek losartanu i enalaprylu wynosił odpowiednio od 0,30 do 4,42 mg/kg/dobę i od 0,02 do 1,13 mg/kg/dobę. Maksymalna dawka dobową 50 mg u pacjentów o masie ciała  $< 50$  kg i 100 mg u pacjentów o masie ciała  $> 50$  kg nie została przekroczona u większości pacjentów podczas trwania przedłużonej fazy badania.

Podsumowując, wyniki przedłużonej fazy badania pokazują, że losartan był dobrze tolerowany i powodował trwałe zmniejszenie białkomoczu, bez znaczącej zmiany współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) przez ponad 3 lata.

U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (n=205), enalapryl miał większy wpływ na proteinurię (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) vs -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) i na GFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) w porównaniu z losartanem -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>). U pacjentów z nadciśnieniem (n=49), losartan miał większy wpływ na proteinurię (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) i GFR (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Losartan jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym i podlega efektowi pierwszego przejścia, tworząc czynny metabolit, kwas karboksylowy oraz inne nieczynne metabolity. Maksymalne stężenia

losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu są osiągnięte w ciągu, odpowiednio, 1 godziny i 3-4 godzin.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu do czynnego metabolitu. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu znakowanego  $^{14}\text{C}$ , krążąca w osoczu aktywność promieniotwórcza była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem.

Minimalne przekształcenie losartanu do jego czynnego metabolitu obserwowano u około jednego procenta osób badanych. Oprócz czynnego metabolitu tworzą się nieaktywne metabolity.

#### Eliminacja

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio ok. 600 ml/min i 50 ml/min. Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po doustnym podaniu losartanu, około 4% dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmięnionej, a około 6% dawki - w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

Po podaniu doustnym, stężenia osoczowe losartanu potasowego i jego czynnego metabolitu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich końcowe okresy półtrwania wynoszą odpowiednio ok. 2 godziny i 6-9 godzin. Podczas dawkowania 100 mg raz na dobę, ani losartan ani jego czynny metabolit nie ulegają kumulacji w osoczu.

Losartan i jego metabolity wydalane są zarówno z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym podaniu losartanu znakowanego  $^{14}\text{C}$  u ludzi, ok. 35% aktywności promieniotwórczej stwierdzono w moczu, a 58% w kale. Po dożylnym podaniu losartanu potasowego znakowanego  $^{14}\text{C}$ , ok. 43% aktywności promieniotwórczej stwierdzono w moczu, a 50% w kale.

#### Szczególne grupy pacjentów

U osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym stężenie osoczowe losartanu i jego czynnego metabolitu nie wykazuje istotnych różnic w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u młodych pacjentów z nadciśnieniem.

U kobiet z nadciśnieniem tętniczym stężenie osoczowe losartanu było do dwóch razy większe niż w przypadku mężczyzn z nadciśnieniem, podczas gdy stężenie osoczowe czynnego metabolitu nie różniło się istotnie w tych grupach.

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

Stężenie losartanu w osoczu nie wykazywało zmian u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 10 ml/min. W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, wartość pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla losartanu jest ok. dwukrotnie większa u pacjentów hemodializowanych.

Stężenie osoczowe czynnego metabolitu nie ulega zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów hemodializowanych.

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

#### Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży



Farmakokinetyka losartanu została zbadana w 50 osobowej grupie dzieci i młodzieży w wieku od miesiąca do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmowali doustnie raz na dobę około 0,54 do 0,77 mg/kg losartanu (średnia dawka).

Wyniki pokazały, że losartan jest przekształcany do czynnego metabolitu we wszystkich grupach wiekowych. Wyniki wykazały w przybliżeniu podobne parametry farmakokinetyczne losartanu po podaniu doustnym u niemowląt i małych dzieci, dzieci w wieku przedszkolnym, w wieku szkolnym i u młodzieży. Parametry farmakokinetyczne metabolitu różniły się w większym stopniu pomiędzy grupami wiekowymi. Po porównaniu dzieci przedszkolnych z nastolatkami uzyskano statystycznie znamienne różnice. Narażenie u niemowląt/małych dzieci było porównywalnie duże.

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

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. W badaniach toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, stosowanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów czerwonych (ilości krwinek czerwonych, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy i sporadyczne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez współistniejących zmian histologicznych) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (uszkodzenia błony śluzowej, owrzodzenia, nadżerki, krwotoki). Wykazano, że losartan, podobnie jak inne substancje bezpośrednio wpływające na układ renina- angiotensyna, wywołuje działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodu, skutkujące uszkodzeniami i śmiercią płodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń:*

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Magnezu stearynian

*Otoczka:*

Opadry II 85F18422 biała:

Alkohol poliwinylowy, częściowo uwodniony

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium lub blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wielkości opakowań: 1, 14, 28, 30, 56, 90, 98 tabletek powlekanych, opakowanie szpitalne 280 (10x28) tabletek powlekanych .

Blister PVC/PVDC/Aluminium lub

blister PVC/PE/PVDC/ Aluminium lub

blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

123ratio Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

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

14695

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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