

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Apo-Lozart**, 50 mg, tabletki powlekane

**Apo-Lozart**, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Apo-Lozart, 50 mg

Każda tabletkę powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*).

Substancja pomocnicza:

Każda tabletkę powlekana zawiera 75,0 mg laktozy jednowodnej.

Apo-Lozart, 100 mg

Każda tabletkę powlekana zawiera 100 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*).

Substancja pomocnicza:

Każda tabletkę powlekana zawiera 150,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Apo-Lozart, 50 mg

Białe lub białawe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z rowkiem dzielącym, z oznaczeniem „APO” po jednej stronie i „LS” oraz „50” po obu stronach linii podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

Apo-Lozart, 100 mg

Białe lub białawe, owalne, dwuwypukłe tabletki bez rowka dzielącego, z oznaczeniem „APO” po jednej stronie i „LS 100” po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 – 18 lat.
- Leczenie choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem  $\geq 5,0$  g/dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.4, 4.4, 4.5 i 5.1).
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u pacjentów w wieku 60 lat i starszych), jeżeli nie można zastosować leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) ze względu na działania niepożądane, szczególnie kaszel lub przeciwwskazania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan zdrowia ustabilizował się pod wpływem inhibitora ACE, nie należy zmieniać tego produktu leczniczego na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory powinna wynosić  $\leq 40\%$ ; stan kliniczny powinien zostać ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.

- Zmniejszenie ryzyka udaru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, udokumentowany w zapisie EKG (patrz punkt 5.1 Badanie kliniczne LIFE, Rasa).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### *Nadciśnienie*

Zazwyczaj stosowaną dawką początkową i podtrzymującą u większości pacjentów jest 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 3 - 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów w celu uzyskania właściwego działania terapeutycznego może być konieczne zwiększenie dawki dobowej do 100 mg stosowanej raz na dobę (rano). Losartan może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazylem) (patrz punkty 4.4, 4.4, 4.5 i 5.1).

### *Pacjenci z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z proteinurią $\geq 0,5$ g/dobę*

Zazwyczaj stosowaną dawką początkową jest 50 mg raz na dobę. Następnie dawkę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę w zależności od ciśnienia tętniczego krwi mierzonego po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Apo-Lozart może być stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia, lekami blokującymi receptory  $\alpha$ - lub  $\beta$ -adrenergiczne i produktami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy) (patrz punkty 4.4, 4.4, 4.5 i 5.1), a także z insuliną i innymi powszechnie stosowanymi produktami hipoglikemizującymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

### *Niewydolność serca*

Zazwyczaj stosowaną dawką początkową u pacjentów z niewydolnością serca jest 12,5 mg losartanu raz na dobę. Na ogół dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach tygodniowych (np. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę, 100 mg na dobę, aż maksymalnej dawki 150 mg losartanu raz na dobę), uwzględniając tolerancję pacjenta na produkt.

### *Zmniejszenie ryzyka udaru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, udokumentowanym w zapisie EKG*

Zazwyczaj stosowaną dawką początkową jest 50 mg losartanu raz na dobę. Należy dodatkowo zastosować małe dawki hydrochlorotiazylu i (lub) zwiększyć dawkę do 100 mg losartanu raz na dobę, uwzględniając ciśnienie tętnicze krwi.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Stosowanie u pacjentów z małą objętością płynu wewnątrznaczyniowego*

U pacjentów ze zmniejszoną objętością płynu wewnątrznaczyniowego (np. pacjenci leczeni dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

#### *Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i pacjentów dializowanych*

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym dializowanych nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej.

#### *Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek losartanu. Brak danych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dlatego losartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

## Dzieci i młodzież

### *Od 6 miesięcy do 6 lat*

Brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat. Dostępne dane są opisane w punktach 5.1 i 5.2, ale nie brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Od 6 do 18 lat*

Dzieciom o masie ciała 20-50 kg, które są w stanie połykać tabletki zaleca się dawkę 25 mg raz na dobę. (W pojedynczych przypadkach dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 50 mg raz na dobę.) Dawkowanie należy dostosować uwzględniając ciśnienie tętnicze krwi.

Zazwyczaj stosowaną dawką u pacjentów o masie ciała większej niż 50 kg jest 50 mg raz na dobę. W pojedynczych przypadkach dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 100 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących dawek większych niż 1,4 mg/kg mc. (lub inaczej więcej niż 100 mg) na dobę u pacjentów pediatrycznych.

Losartan nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są niewystarczające.

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

Losartan nie jest zalecany u dzieci z niewydolnością wątroby (patrz również punkt 4.4).

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak u pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej wynoszącej 25 mg raz na dobę.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Apo-Lozart należy przyjmować popijając tabletki szklanką wody. Apo-Lozart można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apo-Lozart z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### **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 opieką lekarską (patrz punkt 4.8).

#### *Niedociśnienie i zaburzenie równowagi wodno-elektrolitowej*

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu, szczególnie po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki może wystąpić objawowe niedociśnienie. Objawy mogą wystąpić z powodu stosowania dużych dawek leków moczopędnych, diety ubogosolnej, biegunki lub wymiotów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Apo-Lozart należy skorygować takie zaburzenia lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci w wieku 6 – 18 lat.

### *Zaburzenia elektrolitowe*

Zaburzenia elektrolitowe są częste u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez, z tego względu należy wziąć je pod uwagę. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z istniejącą nefropatią, częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie przyjmującej losartan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Należy dokładnie monitorować stężenie potasu oraz wartość klirensu kreatyniny, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca i klirensem kreatyniny w granicach 30-50 ml/min.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie losartanu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu oraz substytutami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Na podstawie danych farmakokinetycznych, stwierdzono zwiększone stężenie losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki losartanu. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie należy stosować losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3, 5.2).

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów leczonych losartanem (szczególnie u pacjentów, u których prawidłowa czynność nerek zależy od właściwego funkcjonowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, tj. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z istniejącą niewydolnością nerek) obserwowano zmiany w czynności nerek w wyniku hamowania czynności układu renina-angiotensyna.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych albo zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy krwi. Zmiany te zwykle ustępują po przerwaniu leczenia losartanem. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych albo zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę.

### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS):

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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.

### *Stosowanie u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek*

Losartan nie jest zalecany u dzieci, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi mniej niż 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, ze względu na brak badań w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2). Należy regularnie monitorować czynność nerek podczas leczenia losartanem, ponieważ może on pogorszyć czynność nerek. Dotyczy to szczególnie pacjentów, u których występują inne zaburzenia (gorączka, odwodnienie), które mogą wywołać zaburzenia czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE powoduje zaburzenia czynności nerek, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów (patrz punkt 4.5).

#### *Pacjenci po przeszczepie nerki*

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów po przeszczepie nerki.

#### *Pierwotny hyperaldosteronizm*

Na ogół leki przeciwnadciśnieniowe działające w wyniku hamowania układu renina-angiotensyna nie działają u pacjentów z pierwotnym aldosteronizmem. Dlatego, nie zaleca się stosowania losartanu u tych pacjentów.

#### *Choroba wieńcowa serca i choroba naczyniowo-mózgowa*

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i chorobą naczyniowo-mózgową może prowadzić do zawału serca lub udaru.

#### *Niewydolność serca*

U pacjentów z niewydolnością serca, z niewydolnością nerek lub bez, tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna, występuje ryzyko ciężkiego niedociśnienia krwi i (często ostrej) niewydolności nerek.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i jednoczesną ostrą niewydolnością nerek, u pacjentów z ostrą niewydolnością serca (klasa IV wg systemu NYHA), a także u pacjentów z niewydolnością serca i objawową arytmia serca. Dlatego, gdy losartan jest stosowany w tych grupach pacjentów należy zachować ostrożność. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania losartanu i  $\beta$ -adrenolityków (patrz punkt 5.1).

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

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych rozszerzających naczynia, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem aorty i zastawki dwudzielnej lub zaporową kardiomiopatią przerostową.

#### *Substancje pomocnicze*

Produkt leczniczy zawiera laktozę.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

#### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem 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).

#### *Inne ostrzeżenia i środki ostrożności*

Tak jak w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inne leki z grupy antagonistów angiotensyny II są w widoczny sposób mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u ludzi rasy czarnej niż u nie-czarnej. Prawdopodobnie jest tak z uwagi na większe powszechnie występowanie stanu zmniejszonego stężenia reniny w populacji ludzi rasy czarnej z nadciśnieniem.

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

Inne substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym mogą nasilać obniżające ciśnienie tętnicze działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami, które mogą powodować niedociśnienie jako działanie niepożądane (takie jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, przeciwpasychotyczne, baklofen, amifostyna) może zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 2C9 do czynnego metabolitu, którym jest kwas karboksylowy. W badaniach klinicznych wykazano, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejsza całkowity wpływ czynnego metabolitu na organizm człowieka o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne zastosowanie losartanu i ryfampicyny (czynnik aktywujący enzymy metabolizujące) spowodowało zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu w osoczu krwi o 40%. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.

Nie wykazano różnic dotyczących całkowitego wpływu na organizm jednoczesnego leczenia fluwastatyną (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie, jak w przypadku innych produktów, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, stosowanie innych produktów leczniczych powodujących zatrzymanie jonów potasu w organizmie lub mogących zwiększać stężenie potasu we krwi (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloryd, triamteren, spironolakton) lub produktów, które mogą zwiększać stężenie potasu (np. heparyna), produktów leczniczych uzupełniających ilość potasu w organizmie lub substytutów soli kuchennej, które zawierają potas) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu we krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) obserwowano przemijające zwiększenie stężenia jonów litu w surowicy krwi i jego toksyczności. Bardzo rzadko odnotowano też przypadki z preparatami z grupy antagonistów angiotensyny II.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania preparatów litu i losartanu. Jeśli zastosowanie takiego skojarzenia jest konieczne, w okresie ich jednoczesnego stosowania zaleca się monitorowanie stężenia jonów litu w surowicy krwi.

Podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. selektywnymi inhibitorami COX-2, kwasem acetylosalicylowym w dawkach o działaniu przeciwzapalnym i nieselektywnymi NSAIDs (niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi)), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Jednoczesne stosowanie leków z grupy antagonistów angiotensyny II z lekami z grupy NSAIDs może nasilać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek i zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, szczególnie u pacjentów z istniejącą słabą czynnością nerek. Należy zwrócić uwagę na odpowiednie dawkowanie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać. Należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo podczas leczenia.

Dane 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. Jak dotychczas brak kontrolowanych danych epidemiologicznych odnośnie ryzyka związanego ze stosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA), dlatego podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIIRA, 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 także 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 produktu Apo-Lozart, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych produktów leczniczych, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

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

Brak danych świadczących o wpływie losartanu na zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn.

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u niektórych pacjentów produkty zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi mogą powodować zawroty głowy lub senność, szczególnie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Losartan był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u > 3000 dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z samoistnym nadciśnieniem
- W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 177 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem
- W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u > 9000 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca (patrz badanie LIFE, punkt 5.1)
- W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u > 7700 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badania ELITE I, ELITE II, HEAAL, punkt 5.1)
- W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u > 1500 pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku 31 lat i starszych z białkomoczem (patrz badanie RENAAL, punkt 5.1)

W wymienionych badaniach klinicznych najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej została uporządkowana zgodnie z następującą konwencją:

bardzo często: ( $\geq 1/10$ )

często: ( $\geq 1/100$  do  $1/10$ )

niezbyt często: ( $\geq 1/1000$  do  $1/100$ )

rzadko: ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

bardzo rzadko: ( $< 1/10\ 000$ )

nie znane: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz danych zebranych po wprowadzeniu produktu na rynek**

Działanie niepożądane	Częstość występowania				Inne
	Nadciśnienie	Nadciśnienie i przerost lewej komory serca	Przewlekła niewydolność serca	Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
Niedokrwistość			często		nie znane
Trombocytopenia					nie znane
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
Reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy*, i zapalenie naczyń**					rzadko
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
depresja					nie znane
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Zawroty głowy	często	często	często	często	
Senność	niezbyt często				
Ból głowy	niezbyt często		niezbyt często		
Zaburzenia snu	niezbyt często				
Parestezja			rzadko		
Migrena					nie znane
Zaburzenia smaku					nie znane
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>					
Zaburzenia równowagi	często	często			
Szumy uszne					nie znane
<b>Zaburzenia serca</b>					
Kołatanie	niezbyt często				
Dławica piersiowa	niezbyt często				
Omdlenia			rzadko		
Migotanie przedsionków			rzadko		
Udar naczyniowo-mózgowy			rzadko		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					



Hipotonia ortostatyczna (w tym zależne od dawki działanie ortostatyczne) <sup>  </sup>	niezbyt często		często	często	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
Duszność			niezbyt często		
Kaszel			niezbyt często		nie znane
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
Ból brzucha	niezbyt często				
Zatwardzenie	niezbyt często				
Biegunka			niezbyt często		nie znane
Nudności			niezbyt często		
Wymioty			niezbyt często		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
Zapalenie trzustki					nie znane
Zapalenie wątroby					nie znane
Zaburzenia czynności wątroby					nie znane
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
Pokrzywka			niezbyt często		nie znane
Świąd			niezbyt często		nie znane
Wysypka	niezbyt często		niezbyt często		nie znane
Nadwrażliwość na światło					nie znane
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
Ból mięśni					nie znane
Ból stawów					nie znane
Rabdomioliza					nie znane
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
Zaburzenia czynności nerek			często		
Niewydolność nerek			często		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>					
Zaburzenia erekcji / impotencja					nie znane
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Astenia	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
Uczucie zmęczenia	niezbyt często	często	niezbyt często	często	
Obrzęk	niezbyt często				
Złe samopoczucie					nie znane

<b>Badania diagnostyczne</b>					
Hiperkaliemia	często		niezbyt często †	często ‡	
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej(ALAT) §	rzadko				
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny w surowicy, potasu w surowicy			często		
Hiponatremia					nie znane
Hipoglikemia				często	

\*w tym obrzęk krtani, głośni, twarzy, ust, gardła, i/lub języka (powodujący niedrożność dróg oddechowych); u części pacjentów w przeszłości raportowano obrzęk naczynioruchowy powiązany z przyjmowaniem innych leków, w tym ACE inhibitorów

\*\*w tym plamica Henocha-Schönleina

‖szczególnie u pacjentów ze zmniejszoną objętością naczyniową, np.: u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych wysokimi dawkami diuretyków

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

‡w badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 z nefropatią, u 9,9% pacjentów leczonych losartanem i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo rozwinęła się hiperkaliemia >5,5 mmol/l

§ zwykle ustępowało po przerwaniu leczenia

Następujące dodatkowe działania niepożądane pojawiały się częściej u pacjentów, którzy otrzymywali losartan w porównaniu do placebo (częstość nieznana): ból pleców, infekcje dróg moczowych, objawy grypopodobne.

#### *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 być odwracalne po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)

#### *Dzieci i młodzież*

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## 4.9 Przedawkowanie

### *Objawy przedawkowania:*

Dane dotyczące przedawkowania losartanu u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są niedociśnienie i tachykardia. Może również wystąpić bradykardia z powodu pobudzenia układu przywspółczulnego (nerw błędny).

### *Leczenie zatrucia:*

Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, należy zastosować leczenie wspomagające. Środki zaradcze, które zostaną podjęte zależą od czasu, jaki upłynął od przyjęcia produktu leczniczego oraz rodzaju i nasilenia objawów toksyczności. Jako priorytet należy potraktować stabilizację układu krążenia.

Jeśli losartan został przyjęty doustnie, należy podać odpowiednią dawkę węgla aktywowanego. Następnie należy dokładnie monitorować podstawowe parametry życiowe pacjenta. Jeśli jest to konieczne, parametry te należy odpowiednio skorygować.

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.

Kod ATC: C09C A01.

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT<sub>1</sub>). Angiotensyna II, silny czynnik zwężający naczynia, jest podstawowym aktywnym hormonem w układzie renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem warunkującym patofizjologię nadciśnienia. Angiotensyna II wiąże się ze znajdującymi się w wielu tkankach receptorami AT<sub>1</sub> (np. w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje kilka ważnych reakcji biologicznych, jak zwężenie naczyń krwionośnych i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza również proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan wybiórczo hamuje receptor AT<sub>1</sub>. W warunkach *in vitro* i *in vivo*, zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit - kwas karboksylowy (E-3174), hamują działanie angiotensyny II, niezależnie od źródła jej pochodzenia i drogi syntezy.

Losartan nie wykazuje działania agonistycznego ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych odgrywających ważną rolę w regulacji czynności układu krążenia. Ponadto, losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu losartan nie nasila działań zależnych od bradykininy.

Podczas leczenia losartanem, wskutek usunięcia ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny, dochodzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA) i w jej wyniku, do wzrostu stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak nawet w przypadku takiego zwiększenia stężenia angiotensyny II, utrzymane jest przeciwnadciśnieniowe działanie losartanu oraz zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu, co wskazuje na skuteczne blokowanie receptorów angiotensyny II. Po odstawieniu losartanu, wartości PRA i stężenie angiotensyny II zmniejszają się w czasie 3 dni do wartości wyjściowych.

Losartan oraz jego główny czynny metabolit wykazują znacznie większe powinowactwo do receptorów AT<sub>1</sub> niż do receptorów AT<sub>2</sub>. Czynny metabolit jest od 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan w przeliczeniu na dawkę w zależności od masy cząsteczkowej substancji.

#### *Badania kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem:*

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że podawanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem prowadziło do statystycznie znaczącego obniżenia zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu losartanu z ciśnieniem mierzonym 5-6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny, przy zachowaniu naturalnego rytmu dobowego. Działanie przeciwnadciśnieniowe przed podaniem kolejnej dawki stanowiło w przybliżeniu 70% do 80% maksymalnego działania stwierdzonego po 5 do 6 godzinach od zażycia produktu.

Przerwanie podawania losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego (czyli tzw. efektu odbicia). Mimo znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, losartan nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca.

Losartan jest równie skuteczny u mężczyzn i kobiet, jak również u młodszych (< 65 lat) i starszych pacjentów z nadciśnieniem.

#### *Badanie kliniczne LIFE:*

Badanie Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) dotyczące obniżania ciśnienia tętniczego krwi było randomizowanym badaniem klinicznym, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby oraz aktywnej kontroli, z udziałem 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem i z udokumentowanym w badaniu EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę lub 50 mg atenololu raz na dobę. Jeśli nie uzyskano pożądanego ciśnienia tętniczego (< 140/90 mmHg), jako pierwszy preparat podawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg) i jeżeli było to konieczne, dawkę losartanu lub atenololu zwiększano do 100 mg raz na dobę. Jeżeli było to konieczne, aby uzyskać docelowe ciśnienie tętnicze, pacjentom podawano także inne preparaty przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów angiotensyny II lub leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Średnia długość badania wynosiła 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i dotyczył zachorowalności oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych ocenianych jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. W obu grupach ciśnienie krwi istotnie zmniejszyło się, osiągając zbliżone wartości. 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 pierwszorzędowy 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 obu grupach nie różniły się znacząco.

#### *Rasa:*

W badaniu LIFE stwierdzono, że pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (np. zawału mięśnia sercowego, 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 kliniczne RENAAL:*

Badanie Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL) było badaniem klinicznym z grupą kontrolną, prowadzonym na całym świecie z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i proteinurią, ze współistniejącym nadciśnieniem lub z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi. 751 Pacjentów leczono losartanem. Celem badania było

dowodzenie ochronnego działania losartanu potasu na nerki, niezależnie od jego korzystnego wpływu na ciśnienie tętnicze krwi.

Pacjentów z białkomoczem i stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszącym 1,3-3,0 mg/dl, leczonych w sposób standardowy lekami obniżającymi ciśnienie krwi (z wyłączeniem inhibitorów ACE oraz antagonistów angiotensyny II), losowo przydzielano do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę (dawkę stopniowo zwiększano w razie potrzeby, aż do uzyskania obniżenia ciśnienia tętniczego krwi) lub placebo. Badacze zostali poinstruowani, że jeśli jest to konieczne, należy zastosować dawkę do 100 mg raz na dobę. 72% Pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg na dobę przez większość czasu trwania badania. Inne preparaty przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, antagoniści wapnia, leki blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne oraz preparaty przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo) były dozwolone jako leczenie uzupełniające w obu grupach pacjentów, o ile było to konieczne. Pacjenci byli monitorowani przez okres 4,6 roku (średnio 3,4 roku).

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

Wyniki badania wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) doprowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego o 16,1% ( $p = 0,022$ ). W grupie leczonej losartanem wykazano również znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia następujących składowych pierwszorzędnego punktu końcowego (każdej z osobna i łącznie): ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy o 25,3% ( $p = 0,006$ ), ryzyka schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ( $p = 0,002$ ), ryzyka schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ( $p = 0,009$ ) oraz ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ( $p = 0,01$ ).

Wszystkie przyczyny wystąpienia umieralności u pacjentów z obydwu grup nie były znacząco różne.

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

#### *Badanie kliniczne ELITE-I i ELITE-II:*

W trwającym 48 tygodni badaniu ELITE prowadzonym z udziałem 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim były długotrwałe zaburzenia czynności nerek, między pacjentami leczonymi losartanem a pacjentami otrzymującymi kaptopryl. Zaobserwowane w badaniu ELITE mniejsze ryzyko zgonu podczas stosowania losartanu w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w prowadzonym później badaniu ELITE-II, które opisano poniżej.

W badaniu ELITE-II porównano losartan podawany w dawce 50 mg raz na dobę (początkowa dawka wynosiła 12,5 mg i była stopniowo zwiększana do 25 mg, a następnie 50 mg raz na dobę) z kaptoprylem podawanym w dawce 50 mg trzy razy na dobę (początkowa dawka wynosiła 12,5 mg i była stopniowo zwiększana do 25 mg, a następnie 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędnym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita.

W opisywanym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) było poddawanych obserwacji przez prawie dwa lata (średnio 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan skuteczniej zmniejsza śmiertelność całkowitą niż kaptopryl. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazał statystycznie znaczącej różnicy między losartanem a kaptoprylem w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej.

Oba badania kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą produkt porównawczy (nie placebo) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca wykazały, że losartan był lepiej tolerowany niż kaptopryl, co oceniono na podstawie znacznie mniejszej liczby przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz znacznie rzadziej występującego kaszlu.

W badaniu ELITE-II w małych podgrupach pacjentów (liczących 22% wszystkich pacjentów) stosujących  $\beta$ -adrenolityki odnotowano występowanie zwiększonej śmiertelności.

### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>tan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.11 Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi 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 zostało ustalone w klinicznym badaniu u 177 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem w wieku 6-16 lat o masie ciała więcej niż 20 kg i pacjentów, u których szybkość przesączania kłębuszkowego wynosi więcej niż 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Pacjenci o masie ciała 20 – 50 kg otrzymywali 2,5 mg, 25 mg lub 50 mg losartanu na dobę. Pacjenci o masie ciała większej niż 50 kg otrzymywali 5 mg, 50 mg lub 100 mg losartanu na dobę. Ciśnienie tętnicze krwi zmniejszyło się w sposób zależny od dawki po 3 tygodniach podawania losartanu raz na dobę.

Na ogół występowała reakcja pacjenta na dawkę. Reakcja pacjenta na produkt leczniczy w zależności od dawki była wyraźna podczas porównania grup otrzymujących małe dawki z grupami otrzymującymi średnie dawki (okres I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg). Różnica ta zmniejszała się podczas porównywania grup otrzymujących średnie dawki z grupami otrzymującymi duże dawki (okres I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Badania z małymi dawkami 2,5 mg i 5 mg odpowiadającymi średniej dawce dobowej 0,07 mg/kg mc. nie wykazały konsekwentnie działania przeciwnadciśnieniowego. Wyniki zostały potwierdzone podczas II okresu badań u pacjentów randomizowanych kontynuujących stosowanie losartanu lub placebo po 3 tygodniach leczenia. Różnice w wysokości ciśnienia tętniczego krwi są większe podczas porównywania z placebo i były największe w grupie otrzymującej średnie dawki (6,70 mmHg średnia dawka vs. 5,38 mmHg duża dawka). Bezpośrednie zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi było takie samo u pacjentów otrzymujących placebo i w każdej grupie kontynuującej leczenie losartanem w małych dawkach. Sugeruje to, że stosowanie małych dawek w każdej grupie nie wywołuje istotnego działania przeciwnadciśnieniowego.

Brak jest badań dotyczących długotrwałego wpływu losartanu na wzrost, dojrzewanie i ogólny rozwój. Brak jest badań dotyczących długotrwałej skuteczności przeciwnadciśnieniowej losartanu

stosowanego w dzieciństwie w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z powodu zdarzeń naczyniowo-sercowych.

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo i czynnym 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 zawartości kreatyniny w moczu na poziomie  $\geq 0,3$ . 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 bez nadciśnienia tętniczego 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 tygodni uczestnictwa w badaniu podstawowym. W przedłużonej otwartej fazie tego badania wzięło udział 268 pacjentów i zostali oni losowo przydzieleni do grup otrzymujących losartan (N=134) lub enalapryl (N=134) a 109 pacjentów uczestniczyło w badaniu obserwacyjnym przez  $\geq 3$  lata (wcześniej zdefiniowany punkt końcowy:  $\geq 100$  pacjentów kończących 3 lata badania obserwacyjnego 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 nie została przekroczona u większości pacjentów podczas trwania przedłużonej fazy badania. U pacjentów normotensyjnych (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/1,73m<sup>2</sup>.

Wyniki przedłużonej fazy badania podstawowego wskazują, że losartan był dobrze tolerowany i powodował utrzymujące się zmniejszenie proteinurii bez istotnych zmian w szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR) w okresie 3 lat.

Przeprowadzono badanie kliniczne dotyczące ustalenia dawki optymalnej metodą otwartej próby, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność losartanu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat z nadciśnieniem tętniczym. Ogółem 101 pacjentów randomizowano do grup, w których losartan podawano metodą otwartej próby w jednej z trzech różnych dawek początkowych: w małej dawce wynoszącej 0,1 mg/kg mc. na dobę (N=33), w dawce średniej wynoszącej 0,3 mg/kg mc. na dobę (N=34) lub w dużej dawce wynoszącej 0,7 mg/kg mc. na dobę (N=34). 27. dzieci z tej grupy stanowiły niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy. Po 3, 6 i 9 tygodniach u pacjentów, u których nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia tętniczego i którzy nie przyjmowali leku badanego w dawce

maksymalnej (1,4 mg/kg mc. na dobę, lecz nie więcej niż 100 mg na dobę), dawkę losartanu zwiększano podając następną z kolei, większą dawkę.

90 (90,9%) spośród 99 pacjentów stosujących badany lek przeszło do fazy przedłużenia badania, w której wizyty kontrolne wyznaczone były co 3 miesiące. Leczenie trwało średnio 264 dni.

Podsumowując można stwierdzić, że ciśnienie tętnicze obniżyło się średnio w stosunku do wartości wyjściowej w podobnym stopniu we wszystkich grupach leczonych (zmiana ciśnienia skurczowego w 3. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła odpowiednio -7,3, -7,6 i -6,7 mmHg w grupach przyjmujących małą, średnią i dużą dawkę; obniżenie ciśnienia rozkurczowego w 3. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wyniosło odpowiednio -8,2, -5,1 i -6,7 mmHg w grupach przyjmujących małą, średnią i dużą dawkę); nie odnotowano jednak statystycznie istotnego wpływu na wartość skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zależności od wielkości dawki.

Po 12 tygodniach leczenia losartan przyjmowany w dawkach nie większych niż 1,4 mg/kg mc. był na ogół dobrze tolerowany przez dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat z nadciśnieniem tętniczym.

Wydaje się, że ogólny profil bezpieczeństwa produktu był porównywalny w leczonych grupach.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie:*

Po podaniu doustnym losartan dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i podlega efektowi pierwszego przejścia, tworząc czynny metabolit, który jest kwasem karboksylowym oraz inne nieczynne metabolity. Ogólna biodostępność losartanu potasu wynosi około 33%. Średnie stężenie losartanu występuje we krwi po około 1 godzinie, a jego czynnego metabolitu - po 3 do 4 godzinach.

### *Dystrybucja:*

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

### *Metabolizm:*

Okolo 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie ulega przekształceniu w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu znakowanego  $^{14}\text{C}$ , obieg znacznika radioaktywnego w osoczu związany jest głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około 1% pacjentów stwierdzono mały stopień konwersji losartanu do czynnego metabolitu. Oprócz czynnego metabolitu występują również nieczynne metabolity losartanu.

### *Eliminacja:*

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min.

Klirens nerkowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym około 4% dawki jest wydalane z moczem w postaci nie zmienionej, a około 6% dawki wydalane jest z moczem w postaci czynnego metabolitu.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy z końcowym okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio około 2 godziny i 6-9 godzin.

W wydalaniu losartanu i jego metabolitów znaczenie ma zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. U ludzi po podaniu doustnym/dożylnym losartanu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$ , około 35%/43% radioaktywności wykrywane jest w mocz, a 58%/50% w kale.

### *Liniowość:*

Po doustnym podaniu dawki nie większej niż 200 mg farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu ma przebieg liniowy.

Podczas podawania produktu raz na dobę ani losartan, ani jego czynny metabolit nie kumulują się w osoczu w istotnym stopniu.



#### *Właściwości farmakokinetyczne w różnych grupach pacjentów:*

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętna losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu nie różnią się istotnie od stężeń stwierdzanych u młodych osób z nadciśnieniem.

U kobiet z nadciśnieniem tętna losartanu w osoczu było do 2 razy większe niż u mężczyzn z nadciśnieniem, podczas gdy stężenie czynnego metabolitu nie różniło się.

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

Stężenie losartanu w osoczu nie ulega zmianie u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 10 ml/min. U osób hemodializowanych wartość AUC jest dla losartanu około 2 razy większa w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u osób hemodializowanych. Losartan i jego czynny metabolit nie są usuwane z organizmu za pomocą hemodializy.

#### *Właściwości farmakokinetyczne u pediatrycznych dzieci i młodzieży:*

Farmakokinetyka losartanu została zbadana u 50 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem w wieku powyżej 1 miesiąca do 16 lat. Losartan był podawany w dawce około 0,54 do 0,77 mg/kg mc. raz na dobę. Wyniki wskazują, że czynny metabolit występuje w każdej grupie wiekowej. Wyniki badań wskazują na występowanie podobnych parametrów farmakokinetycznych losartanu podawanego doustnie niemowlętom i dzieciom, które zaczynają chodzić, dzieciom w wieku przedszkolnym, dzieciom w wieku szkolnym i młodzieży. Parametry farmakokinetyczne czynnego metabolitu różnią się w znacznym stopniu w poszczególnych grupach wiekowych. Różnice te są znamienne statystycznie, gdy porównuje się dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą. Działanie losartanu było stosunkowo silne u niemowląt lub dzieci, które zaczynają chodzić.

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

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz kancerogenności nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) oraz zmiany w obrębie układu pokarmowego (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenia, nadżerki, krwawienia). Podobnie jak inne substancje bezpośrednio wpływające na układ renina-angiotensyna, losartan niekorzystnie oddziałuje na późny okres rozwoju płodu, co jest przyczyną śmierci lub malformacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki (Opadry 20A58706 White IH):

Hypromeloza 6cP

Hydroksypropyloceluloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Wosk Carnauba.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

### Blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### Butelka:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Butelka HDPE w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 21, 28, 30, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

### **Apotex Europe B.V.**

Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Apo-Lozart, 50 mg: 15536

Apo-Lozart, 100 mg: 15537

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

04/2009, 10/2011

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

03.2018