

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loreblok, 50 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 50 mg losartanu potasowego (*Losartanum kalicum*).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką powlekana zawiera 102 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z kreską dzielącą po obu stronach. Wymiary ok. 5,5 x 10,5 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie:

##### *Nadciśnienie tętnicze*

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca u większości pacjentów wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 3 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 100 mg raz na dobę (rano). Loreblok można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1), zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazidem).

### *Nadciśnienie tętnicze u dzieci*

#### Od 6 miesięcy do mniej niż 6 lat

Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania w tych grupach pacjentów. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 6 lat. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Od 6 do 18 lat

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

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

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

Ze względu na brak danych, nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz też punkt 4.4).

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

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

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

#### *Niewydolność serca*

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

#### *Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1)*

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

#### *Pacjenci ze zmniejszoną objętością krwi krążącej*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i pacjenci poddawani hemodializoterapii*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego stosowanie produktu Loreblok jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### Sposób podawania:

Tabletki powlekane Loreblok należy połykać, popijając szklanką wody.

Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren 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*

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

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

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

#### *Zaburzenia elektrolitowe*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie stosującej losartan niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8).

Dlatego też należy ściśle kontrolować stężenie potasu w osoczu, jak również wartości klirensu kreatyniny; szczególnie ściśle obserwować należy pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensom kreatyniny od 30 do 50 ml/min. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania losartanu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli zawierających potas (patrz punkt 4.5).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Na podstawie danych farmakokinetycznych, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też stosowanie losartanu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). Nie zaleca się również stosowania losartanu u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

### *Zaburzenia czynności nerek:*

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak osoby z ciężką niewydolnością serca lub z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika we krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki; te zmiany czynności nerek mogą ustępować po odstawieniu leku.

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

### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)*

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). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli podwójna blokada układu RAA jest absolutnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty i ściśle monitorować czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze.

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

### *Dzieci z zaburzeniami nerek*

Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego  $<30 \text{ ml/min /1,73 m}^2$  (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia losartanem należy regularnie kontrolować czynność nerek, ponieważ może się pogarszać. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy podczas stosowania losartanu występują zaburzenia (gorączka, odwodnienie) mogące wpływać na czynność nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE zaburzało czynność nerek. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania (patrz punkt 4.5).

### *Przeszczepienie nerki*

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

### *Pierwotny hiperaldosteronizm*

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania losartanu.

### *Choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowo- mózgowe*

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych może spowodować zawał serca lub udar mózgu.

### *Niewydolność serca*

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

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

### *Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu*

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty i zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać stosowania losartanu podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na stosowanie alternatywnych leków przeciwnadciśnieniowych, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie losartanem uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkt 4.3 i 4.6).

### *Inne ostrzeżenia i środki ostrożności*

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny II zdecydowanie mniej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania małej aktywności reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

### *Substancje pomocnicze*

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

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

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami (takimi jak trójpiersścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen lub amifostyna), mogącymi powodować niedociśnienie jako działanie niepożądane, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450, do czynnego metabolitu karboksykwasy. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejsza stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

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

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

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ – niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. wybiórczych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz niewybiórczych NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo później.

Dane uzyskane w badaniu klinicznym wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego produktu działającego na RAAS (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 podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

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

Narażenie na losartan podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

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

Noworodki, których matki stosowały losartan należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu Loreblok w okresie karmienia piersią, ponieważ brak dostępnych danych odnośnie podawania w tym okresie. Należy zastosować inne leczenie, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Losartan oceniany był podczas następujących badań klinicznych:

- w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem ponad 3 tys. dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i starszych), dotyczących nadciśnienia tętniczego samoistnego
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 177 pacjentów pediatrycznych w wieku 6-16 lat, z nadciśnieniem tętniczym
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem ponad 9000 pacjentów w wieku 55 do 80 lat, z nadciśnieniem oraz przerostem lewej komory serca (patrz badanie LIFE, punkt 5.1)
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem ponad 7700 dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (patrz badanie ELITE I, ELITE II i HEAAL, punkt 5.1)
- w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem ponad 1500 pacjentów w wieku 31 lat i starszych, z cukrzycą typu 2 oraz z białkomoczem (patrz badanie RENAAL, punkt 5.1)

Podczas tych badań klinicznych najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono zgodnie z następującym schematem:

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 ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych ze względu na wskazanie				Inne
	Nadciśnienie	Pacjenci z nadciśnieniem i przerostem lewej komory	Przewlekła niewydolność serca	Nadciśnienie i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
niedokrwistość			często		nie znana
małopłytkowość					nie znana

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
Reakcje nadwrażliwości reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczyń ruchomy* oraz zapalenie naczyń krwionośnych**					rzadko
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
depresja					nie znana
<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					nie znana
zaburzenia smaku					nie znana
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>					
zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	często	często			
szum uszny					nie znana
<b>Zaburzenia serca</b>					
kołatanie serca	niezbyt często				
dławica piersiowa	niezbyt często				
omdlenie			rzadko		
migotanie przedsionków			rzadko		
incydent naczyniowo-mózgowe			rzadko		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
niedociśnienie (ortostatyczne) (w tym działania ortostatyczne zależne od dawki) <sup>ll</sup>	niezbyt często		często	często	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
duszność			niezbyt często		
kaszel			niezbyt często		nie znana
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
ból brzucha	niezbyt często				
zaparcie	niezbyt często				
biegunka			niezbyt często		nie znana



nudności			niezbyt często		
wymioty			niezbyt często		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
zapalenie trzustki					nie znana
zapalenie wątroby					rzadko
zaburzenia czynności wątroby					nie znana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
pokrzywka			niezbyt często		nie znana
świąd			niezbyt często		nie znana
wysypka	niezbyt często		niezbyt często		nie znana
nadwrażliwość na światło					nie znana
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
ból mięśni					nie znana
ból stawów					nie znana
rabdomioliza					nie znana
<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 znana
<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					nie znana
<b>Badania diagnostyczne</b>					
hiperkaliemia	często		niezbyt często <sup>†</sup>	niezbyt często <sup>‡</sup>	
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) <sup>§</sup>	rzadko				
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny i potasu w surowicy			niezbyt często		
hiponatremia					nie znana
hipoglikemia				często	

\*W tym obrzęk krtani, głośni, twarzy, warg, gardła i (lub) języka (powodujący niedrożność dróg oddechowych); u niektórych spośród tych pacjentów w przeszłości zgłaszano obrzęk naczynioruchowy w związku z podaniem innych leków, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny

\*\*W tym plamica Schoenleina-Henocha

|| W szczególności u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych

† Często u pacjentów, którzy otrzymywali losartan w dawce 150 mg zamiast 50 mg

‡ Podczas badania klinicznego z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nefropatią, u 9,9% pacjentów leczonych losartanem (tabletki) wystąpiła hiperkaliemia >5,5 mmol/l, natomiast w grupie otrzymującej placebo - u 3,4%.

§ Zazwyczaj ustępuje po zaprzestaniu leczenia

Następujące działania niepożądane występowały częściej u pacjentów przyjmujących losartan, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (częstość nieznana): ból pleców, zakażenie dróg moczowych oraz 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 ustępować 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 Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### *Objawy zatrucia*

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania to: niedociśnienie i tachykardia. Bradykardia może wystąpić z powodu pobudzenia układu przywspółczulnego (nerwu błędnego).

#### *Leczenie zatrucia*

W przypadku wystąpienia niedociśnienia objawowego należy wdrożyć leczenie podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku oraz od rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsze jest ustabilizowanie układu krążenia. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta. W razie konieczności parametry życiowe należy wyrównać.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, Antagoniści receptorów angiotensyny II, preparaty proste,  
kod ATC: C09CA01

#### Mechanizm działania

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT<sub>1</sub>). Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym czynnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT<sub>1</sub> występującymi w wielu tkankach (np. w mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężenie naczyń krwionośnych i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan wybiórczo blokuje receptor AT<sub>1</sub>. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E-3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologiczne działania angiotensyny II, niezależnie od jej źródła lub drogi syntezy.

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Zarówno losartan, jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora -AT<sub>1</sub> niż do receptora -AT<sub>2</sub>. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej aktywny niż losartan, porównując takie same masy obu substancji.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego*

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

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

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

#### *Badanie LIFE*

Badanie o nazwie Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [LIFE] było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby, z aktywną kontrolą, w którym uczestniczyło 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę lub do grupy otrzymującej 50 mg atenololu raz na dobę. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi (< 140/90 mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy beta-adrenolityków. Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem spowodowało zmniejszenie ryzyka o 13% ( $p=0,021$ , 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 udarów 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 nie różniły się znacząco w leczonych grupach.

#### *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 serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych), a zwłaszcza udaru mózgu niż pacjenci rasy czarnej leczeni atenololem. Dlatego wyniki badania LIFE dotyczące zachorowalności/śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie leczenia losartanem, w porównaniu do leczenia atenololem nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca.

#### *Badanie RENAAL*

Badanie o nazwie Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL) było kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. Losartanem leczono 751 pacjentów. Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasowego na nerki, wykraczającego poza i ponad korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

Pacjenci z białkomoczem, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,3 – 3,0 mg/dl, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę, dostosowywanej w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego lub do grupy otrzymującej placebo i mogli także stosować konwencjonalne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Badaczy poinstruowano, aby zwiększali stopniowo dawkę leku, do dawki 100 mg raz na dobę, w zależności od potrzeb; 72% pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg raz na dobę przez większość czasu badania. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, antagoniści wapnia, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby. Pacjenci byli obserwowani przez około 4,6 roku (średnio przez 3,4 roku). Pierwszorzędowy punkt końcowym badania był złożony i obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,

schyłkową niewydolność nerek (z konieczności podjęcia dializoterapii lub wykonania przeszczepienia) lub zgon.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) wiązało się z 16,1% zmniejszeniem ryzyka ( $p = 0,022$ ) wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Odnosnie pojedynczych i połączonych składowych pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, wyniki wykazały istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej losartanem: zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 25,3% ( $p=0,006$ ); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ( $p=0,002$ ), zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonów o 19,9% ( $p=0,009$ ), zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub schyłkowej niewydolności nerek o 21,1% ( $p=0,010$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy dwiema leczonymi grupami pod względem częstości zgonów ze wszystkich przyczyn.

W badaniu tym losartan był na ogół dobrze tolerowany, o czym świadczy zbliżona częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z grupą placebo.

#### *Badanie HEAAL*

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

W badaniu ELITE II porównywano stosowanie losartanu w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, zwiększona do 25 mg, następnie do 50 mg raz na dobę) z podawaniem kaptoprylu w dawce 50 mg trzy razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, zwiększona do 25 mg i następnie do 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędowym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita.

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

W obu badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy (nie placebo), z udziałem pacjentów z niewydolnością serca, losartan był lepiej tolerowany niż kaptopryl, co oceniono na podstawie znacznie mniejszej częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz znacznie mniejszej częstości występowania kaszlu.

Zwiększoną śmiertelność obserwowano w badaniu ELITE II w małych podgrupach (22% wszystkich pacjentów z niewydolnością serca), przyjmujących beta-adrenolityki na początku badania.

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron*

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. Ongoing Telmestartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET przeprowadzono z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 z towarzyszącym, potwierdzonym uszkodzeniem narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D przeprowadzono z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały 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, 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) zaprojektowano 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*

Działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu oceniano w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, o masie ciała > 20 kg i ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Pacjenci o masie ciała > 20 kg do < 50 kg otrzymywali 2,5, 25 lub 50 mg losartanu na dobę, a pacjenci o masie ciała > 50 kg otrzymywali 5, 50 lub 100 mg losartanu na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia, losartan podawany jeden raz na dobę obniżył ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki.

Ogólnie występowała reakcja na dawkę. Związek pomiędzy reakcją a dawką był bardzo oczywisty w grupie przyjmującej małą dawkę, w porównaniu z grupą przyjmującą średnią dawkę (okres I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), ale stawał się mniej wyraźny, gdy porównywano grupę przyjmującą średnią dawkę z grupą przyjmującą dużą dawkę (okres I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Najmniejsze badane dawki, 2,5 mg i 5 mg, odpowiadające średniej dobowej dawce 0,07 mg/kg, nie zapewniały odpowiedniego działania przeciwnadciśnieniowego.

Wyniki te potwierdzono podczas II okresu badania, kiedy po trzech tygodniach leczenia pacjentów losowo przydzielono do grupy kontynuującej stosowanie losartanu lub do grupy otrzymującej placebo. Różnica w zwiększeniu ciśnienia tętniczego w porównaniu do placebo była największa w grupie przyjmującej średnią dawkę (6,70 mmHg dla średniej dawki vs. 5,38 mmHg dla dużej dawki). Zwiększenie ciśnienia rozkurczowego było takie samo u pacjentów otrzymujących placebo, jak i u pacjentów stosujących dalej losartan w najmniejszej dawce, sugerując tym samym, że najmniejsza dawka nie miała znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego.

Nie zbadano długoterminowego wpływu losartanu na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowej skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego losartanem w dzieciństwie, w odniesieniu do zmniejszania ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo i substancją czynną (amlodypiną) z oceniano 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 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 istotne zmniejszenie białkomoczu o 36% w odniesieniu do wartości początkowej, w porównaniu ze zwiększeniem o 1% w grupie placebo/amlodypiny ( $p \leq 0,001$ ). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących losartan wystąpiło zmniejszenie białkomoczu o -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) w odniesieniu do wartości początkowej, w porównaniu z +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) u pacjentów przyjmujących amlodypinę. Obniżenie wartości zarówno ciśnienia skurczowego jak i ciśnienia rozkurczowego było większe w grupie przyjmującej losartan (-5,5/-3,8 mmHg) w porównaniu z grupą przyjmującą amlodypinę (-0,1/+0,8 mmHg). U pacjentów bez nadciśnienia tętniczego odnotowano niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie 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 istnieje możliwość, że obniżenie ciśnienia tętniczego spowodowało, częściowo, zmniejszenie się białkomoczu w grupie pacjentów przyjmujących losartan.

Długoterminowe działanie losartanu u dzieci z białkomoczem badano przez okres do trzech lat podczas fazy przedłużenia tego samego badania prowadzonego metodą otwartej próby w celu oceny bezpieczeństwa. O udział w tej fazie poproszono wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie podstawowe. Ogólnie, do otwartej fazy przedłużonej włączono 268 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy przyjmującej losartan (N=134) lub grupy otrzymującej enalapryl (N=134). 109 pacjentów obserwowano przez  $\geq 3$  lata, co stanowiło wcześniej

określony punkt zakończenia badania ( $\geq 100$  pacjentów ukończyło 3-letni okresu obserwacji w fazie przedłużenia badania). Zakresy dawek losartanu i enalaprylu, podawanych według uznania badacza, wynosiły odpowiednio 0,30-4,42 mg/kg/dobę oraz 0,02-1,13 mg/kg/dobę. Podczas fazy przedłużenia badania w przypadku większości pacjentów nie została przekroczona maksymalna dawka dobową 50 mg u pacjentów o masie ciała  $< 50$  kg oraz 100 mg u pacjentów o masie ciała  $\geq 50$  kg.

Podsumowując, wyniki fazy przedłużenia badania w celu oceny bezpieczeństwa wykazały dobrą tolerancję losartanu, który powodował trwale zmniejszenie białkomoczu bez znaczących zmian współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) przez okres 3 lat. U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym ( $n=205$ ) enalapryl wywierał ilościowo większy wpływ na białkomocz w porównaniu do losartanu (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) vs. -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) oraz na GFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) vs. -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ( $n=49$ ), losartan wykazywał ilościowo większy wpływ na białkomocz (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs. -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) oraz na GFR (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) vs. -13,4 (95% CI -27,3; 0,6) ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

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 dawki maksymalnej losartanu (1,4 mg/kg mc. na dobę, lecz nie więcej niż 100 mg na dobę), zwiększano dawkę do kolejnej dawki.

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 leczonych grupach (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 jest dobrze wchłaniany i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia z utworzeniem czynnego metabolitu, kwasu karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Dostępność biologiczna losartanu wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3-4 godzinach.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm



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

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

#### Eliminacja

Klirensy z osocza losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalone w moczu w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

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

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

#### Charakterystyka u pacjentów

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

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

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

Stężenie losartanu w osoczu krwi nie zmienia się u pacjentów z klirensem kreatyniny większym niż 10 ml/minutę. W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, wartość AUC dla losartanu jest około 2 razy większa u pacjentów hemodializowanych.

Stężenie czynnego metabolitu w osoczu krwi nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u osób hemodializowanych.

Ani losartanu ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

#### Farmakokinetyka u dzieci

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

Uzyskane wyniki wskazują, że losartan przekształcany jest do czynnego metabolitu we wszystkich grupach wiekowych. Wyniki wskazują, że parametry farmakokinetyczne losartanu po podaniu doustnym są dość podobne u niemowląt i dzieci uczących się chodzić, dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz u młodzieży. Parametry farmakokinetyczne metabolitu różniły się w większym stopniu

między grupami wiekowymi. Różnice te były statystycznie istotne w przypadku porównania dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą. Narażenie u niemowląt/ dzieci uczących się chodzić było względnie duże.

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

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza bezwodna  
Skrobia żelowana, kukurydziana,  
Magnezu stearynian  
Talk  
Krzemionka koloidalna bezwodna

#### Otoczka:

Hypromeloza 6cp  
Hydroksypropyloceluloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/LDPE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16577

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 marca 2010  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.02.2015

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

05.08.2022