

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasoltan 50 mg, 50 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z rowkiem dzielącym, oznakowane „3L”, o średnicy 10 mm.

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Rasoltan 50 mg należy połknąć, popijając szklanką wody.

Produkt leczniczy Rasoltan 50 mg może być podawany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

#### Nadciśnienie tętnicze

U większości pacjentów zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 50 mg raz na dobę. Najsilniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po 3-6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dla niektórych pacjentów może być korzystne zwiększenie dawki do 100 mg losartanu raz na dobę (rano). Produkt leczniczy Rasoltan 50 mg może być stosowany razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z diuretykami (np. hydrochlorotiazydem).

#### Nadciśnienie tętnicze u dzieci

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

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

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

Losartan nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania w tych grupach pacjentów.

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

Losartan nie jest również zalecany do stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz także punkt 4.4).

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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę dobową można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Produkt leczniczy Rasoltan 50 mg może być stosowany razem z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. diuretykami, lekami blokującymi kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolitykami i lekami o działaniu ośrodkowym) jak również z insuliną i innymi zwykle stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

#### Niewydolność serca

Zwykle dawka początkowa produktu leczniczego Rasoltan 50 mg 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, wynoszącej 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

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

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

U niewielkiej liczby pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej (np. u pacjentów leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych), zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

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

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

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek. Brak jest doświadczeń w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też losartan nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki początkowej 25 mg na dobę, to zazwyczaj nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

### **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 ściśle monitorowani (patrz punkt 4.8).

#### Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia ilości soli w diecie, biegunki lub wymiotów. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasoltan 50 mg lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci.

#### Zaburzenia równowagi elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie stosującej losartan niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8 „Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek - Badania diagnostyczne” oraz „Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu - Badania diagnostyczne”). Dlatego też stężenie potasu jak również wartości klirensu kreatyniny w osoczu należy ściśle kontrolować, szczególnie ściśle obserwować należy pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensem kreatyniny od 30 do 50 ml/min. Jednoczesne stosowanie losartanu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli zawierających potas nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Zaburzenia czynności nerek

W następstwie zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, obserwowano zaburzenia czynności nerek z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak pacjenci z ciężką niewydolnością serca lub uprzednio występującymi zaburzeniami czynności nerek). Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki; zmiany te zazwyczaj ustępowały po zakończeniu leczenia. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

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

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

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

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE zaburzało czynność nerek. Dlatego jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane.

#### Przeszczep nerki

Brak jest doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepie nerki.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na podawanie leków przeciwnadciśnieniowych działających przez zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego też nie zaleca się podawania produktu leczniczego Rasoltan 50 mg.

#### Choroba niedokrwienna serca i choroba naczyń mózgowych

Tak jak w przypadku innych preparatów przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami naczyń mózgowych.

#### Niewydolność serca

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

Brak jest wystarczających doświadczeń terapeutycznych w stosowaniu losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień IV wg NYHA), jak również u pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. Dlatego też losartan należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Połączenie losartanu z beta-blokerem powinno być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 5.1).

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

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

#### Ciąża

Podczas ciąży nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs). U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie AIIRAs uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny są zdecydowanie mniej skuteczni w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstotliwości występowania stanów niskoreninowych u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

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

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu.

Inne substancje powodujące niedociśnienie, takie jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpstrychotyczne, baklofen, amifostyna: jednoczesne stosowanie z tymi lekami, które jako główne

działanie lub jako działanie niepożądane powodują zmniejszenie ciśnienia krwi, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu karboksykwasy.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejszał stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Kliniczne znaczenie tych interakcji nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych preparatów, które blokują angiotensynę II lub jej działanie podczas jednoczesnego stosowania innych leków powodujących gromadzenie potasu (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloryd, triamteren, spironolakton) lub zwiększających stężenie potasu (np. heparyna), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

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

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

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

##### Ciąża

Stosowanie AIIRAs nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4).  
Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane podczas 2. i 3. trymestru ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

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

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

W przypadku wystąpienia ekspozycji na AIIRAs od drugiego trymestru ciąży zalecane jest badanie ultrasonograficzne czynności nerek oraz czaszki.

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

#### Karmienie piersią

Z powodu braku dostępnych informacji dotyczących stosowania losartanu podczas karmienia piersią, losartan nie jest zalecany i preferowane jest wprowadzenie alternatywnego leczenia o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, szczególnie na początku tego leczenia lub podczas zwiększania dawki.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane wymienione poniżej opisano zgodnie z następującą częstością występowania: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia pierwotnego, przewlekłej niewydolności serca, jak również nadciśnienia i cukrzycy typu 2 z zaburzeniami czynności nerek, najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zawroty głowy.

#### Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem losartanu dotyczących nadciśnienia pierwotnego obserwowano następujące działania niepożądane:

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.  
Niezbyt często: senność, ból głowy, zaburzenia snu.

##### *Zaburzenia serca*

Niezbyt często: kołatanie serca, dławica piersiowa.

##### *Zaburzenia naczyniowe*

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

##### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Niezbyt często: ból brzucha, zaparcia.

##### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie, obrzęk.

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

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego.

*Zaburzenia ucha i błędnika:*

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Często: osłabienie lub zmęczenie.

Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z niewydolnością serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy.

Rzadko: parestezje.

*Zaburzenia serca:*

Rzadko: omdlenie, migotanie przedsionków, udar naczyniowy mózgu.

*Zaburzenia naczyniowe:*

Niezbyt często: niedociśnienie w tym niedociśnienie ortostatyczne.

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Niezbyt często: duszność.

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Niezbyt często: biegunka, nudności, wymioty.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Niezbyt często: pokrzywka, świąd, wysypka.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Niezbyt często: osłabienie lub zmęczenie.

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

W kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (badanie RENAAL, patrz punkt 5.1) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem, które zgłaszano dla losartanu, były następujące:

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego.

*Zaburzenia naczyniowe:*

Często: niedociśnienie.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Często: osłabienie lub zmęczenie.

*Badania diagnostyczne:*

Często: hipoglikemia, hiperkaliemia.

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

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Częstość nieznana: niedokrwistość.

#### *Zaburzenia serca*

Częstość nieznana: omdlenie, kołatanie serca.

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Częstość nieznana: niedociśnienie ortostatyczne.

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Częstość nieznana: biegunka.

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Częstość nieznana: ból pleców.

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Częstość nieznana: zakażenia dróg moczowych.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Częstość nieznana: objawy grypopodobne.

#### Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do sprzedaży

Po wprowadzeniu produktu do sprzedaży odnotowano następujące działania niepożądane:

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Częstość nieznana: niedokrwistość, trombocytopenia.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadko: nadwrażliwość - reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący zwężenie dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości podczas stosowania innych leków, także inhibitorów ACE; zapalenie naczyń, w tym plamica Schönleina-Henocha.

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Częstość nieznana: migrena.

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Częstość nieznana: kaszel.

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Częstość nieznana: biegunka.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko: zapalenie wątroby.

Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Częstość nieznana: pokrzywka, świąd, wysypka.

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Częstość nieznana: ból mięśni, ból stawów.

#### *Zaburzenia nerek*

W następstwie hamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron zaobserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka. Zaburzenia czynności nerek są odwracalne po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.4).

#### *Badania diagnostyczne*

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że rzadko występowały klinicznie istotne zmiany wyników standardowych badań laboratoryjnych związane ze stosowaniem losartanu.

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) występowało rzadko i zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia. Hiperkaliemię (stężenie potasu w surowicy krwi  $>5,5$  mmol/l) obserwowano u 1,5% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z białkomoczem w przebiegu cukrzycy typu 2, hiperkaliemię  $> 5,5$  mEq/l obserwowano u 9,9% pacjentów leczonych losartanem i 3,4% pacjentów z grupy placebo (patrz punkt 4.4 „Zaburzenia równowagi elektrolitowej”).

W kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych wśród pacjentów z niewydolnością serca, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w surowicy krwi.

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### *Objawy zatrucia*

Brak dostępnych, jak dotychczas, danych dotyczących przedawkowania losartanu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami, zależnymi od stopnia przedawkowania są: niedociśnienie, tachykardia, możliwa jest również bradykardia.

##### *Leczenie zatrucia*

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

Ani losartan, ani jego czynny metabolit nie podlegają hemodializie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonistą receptora angiotensyny II  
kod ATC: C 09 CA 01

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

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

Losartan nie wywołuje działania agonistycznego, nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie występują objawy niepożądane związane z działaniem bradykininy.

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy 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 wartości PRA i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu trzech dni do wartości początkowych.

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit mają większe powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

#### Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie znaczne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym 5-6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny z zachowaniem naturalnego rytmu dobowego. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego tuż przed przyjęciem kolejnej dawki stanowiło około 70-80% zmniejszenia ciśnienia obserwowanego po 5-6 godzinach od przyjęcia leku.

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

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

#### Badanie LIFE

Badanie LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było randomizowanym badaniem przeprowadzonym z użyciem potrójnie ślepej próby i aktywnej kontroli wśród 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat z przerostem lewej komory serca udokumentowanym w badaniu EKG.

Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy przyjmującej 50 mg losartanu raz na dobę lub 50 mg atenololu raz na dobę. Jeżeli nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego (<140/90 mm Hg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, jeżeli zachodziła taka konieczność, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. Gdy było to niezbędne w celu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów angiotensyny II lub beta-adrenolityków.

Średni czas obserwacji wyniósł 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. Stosowanie losartanu doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ( $p=0,021$ , 95% przedział ufności: 0,77-0,98) wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w porównaniu ze stosowaniem atenololu. 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 i zawałów serca nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

#### *Rasa:*

W badaniach 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 szczególnie na wystąpienie udaru mózgu niż pacjenci rasy czarnej leczeni atenololem.

Dlatego wyniki badania LIFE, dotyczące zachorowalności/śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie leczenia losartanem, w porównaniu do leczenia atenololem nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca.

#### Badanie RENAAL

Badanie RENAAL (The **R**eduction of **E**ndpoints in **N**IDDM with the **A**ngiotensin II Receptor **A**ntagonist **L**osartan ) było kontrolowanym badaniem klinicznym o zasięgu światowym, przeprowadzonym z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. 751 pacjentów leczonych było losartanem.

Celem badania było udokumentowanie ochronnego działania losartanu potasowego na nerki, niezależnie od jego korzystnego działania przeciwnadciśnieniowego. Pacjentów z białkomoczem i stężeniem kreatyniny w surowicy krwi wynoszącym 1,3-3,0 mg/dl leczonych w sposób standardowy lekami obniżającymi ciśnienie krwi z wyłączeniem inhibitorów ACE lub antagonistów angiotensyny II, losowo przydzielono do grupy otrzymującej 50 mg losartanu raz na dobę (dawkę stopniowo zwiększano w razie potrzeby, aż do uzyskania obniżenia ciśnienia tętniczego krwi) lub do grupy otrzymującej placebo. Badacze zostali poinstruowani, aby w razie potrzeby zwiększać dawkę badanego leku do 100 mg raz na dobę; 72% pacjentów otrzymywało dawkę 100 mg przez większość czasu uczestniczenia w badaniu. Jeżeli było to konieczne, pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać inne leki przeciwnadciśnieniowe, jako leczenie uzupełniające (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- i beta-adrenolityki, jak również leki o działaniu osrodkowym). Pacjentów obserwowano przez okres do 4,6 roku (średnio 3,4 roku).

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

Wyniki wykazały, że stosowanie losartanu (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) doprowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego o 16,1% ( $p=0,022$ ). Wykazano również, że stosowanie losartanu związane jest z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia następujących składowych pierwszorzędowego punktu końcowego (każdej z osobna i łącznie): 25,3% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy ( $p=0,006$ ); 28,6% zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek ( $p=0,002$ ); 19,9% zmniejszenie ryzyka dla wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu ( $p=0,009$ ); 21,0% zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek ( $p=0,01$ ).

Nie wykazano istotnych różnic w śmiertelności całkowitej pomiędzy obiema grupami.

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

#### Badania ELITE I i II

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

W badaniu ELITE II porównano losartan w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, stopniowo zwiększana do 25 mg i 50 mg raz na dobę) z kaptoprylem w dawce 50 mg trzy razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg, stopniowo zwiększana do 25 mg i 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędowym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita. W tym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) obserwowano 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 znamiennej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zmniejszeniu 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, gdyż znacznie rzadziej występowały przypadki przerwania terapii z powodu działań niepożądanych oraz znacznie rzadziej występował kaszel.

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

#### Nadciśnienie u dzieci

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

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu, kwasu karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Dostępność biologiczna losartanu potasowego wynosi około 33%. Maksymalne stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w surowicy 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

Okolo 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcana w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem <sup>14</sup>C, aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U okolo 1% badanych stwierdzono małe przekształcenie losartanu w czynny metabolit. Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

### Wydalenie

Klirens osoczowy losartanu i jego czynnego metabolitu wynosi odpowiednio okolo 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu okolo 4% dawki jest wydalane w moczu w postaci

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

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

#### Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

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

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

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

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

Stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi nie zmieniają się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u osób hemodializowanych.

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

#### Farmakokinetyka u dzieci

Przeprowadzono badania dotyczące farmakokinetyki losartanu, w których uczestniczyło 50 dzieci z nadciśnieniem, w wieku > 1 miesiąca do < 16 lat, przyjmujących losartan doustnie w dawce wynoszącej około 0,54 do 0,77 mg/kg m.c. (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 z grubsza podobne u niemowląt i dzieci uczących się chodzić, dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz u młodzieży. Parametry farmakokinetyczne metabolitu różniły się w znacznym stopniu w grupach wiekowych. Różnice te były statystycznie znamienne przy porównaniu dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą. Ekspozycja u niemowląt/dzieci uczących się chodzić była względnie duża.

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

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz kancerogenności nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podawanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Tak jak w przypadku innych leków działających 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:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Powidon K-29/30

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 210 tabletek powlekanych.

Opakowanie szpitalne: 280 tabletek powlekanych.

Pojemnik HDPE z zamknięciem LDPE.

Wielkości opakowań: 100, 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Actavis Group hf.

Reykjavíkurvegur 78

IS-220 Hafnarfjörður

Islandia

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

14059

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

30.07.2007

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

22.12.2010