

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xartan, 50 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg losartanu potasu (*Losartanum kalicum*).

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki okrągłe, jasno pomarańczowe, ścięte po jednej stronie

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci oraz młodzieży w wieku od 6 do 16 lat.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów dorosłych 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 konwertazy angiotensyny (ACE) nie jest właściwe z powodu występowania działań niepożądanych, zwłaszcza kaszlu lub przeciwwskazań. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany podczas stosowania inhibitora ACE, nie należy zmieniać leczenia na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić  $\leq 40\%$ , a ich stan powinien być ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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). Losartan można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazylem).

#### Nadciśnienie tętnicze u dzieci

Stosowanie u dzieci i młodzieży (6 do 16 lat):

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

U pacjentów o masie ciała (mc.)  $>20$  kg do  $<50$  kg zalecana dawka wynosi 25 mg; w wyjątkowych przypadkach, jeśli wymagana jest dawka większa niż 25 mg, dawka maksymalna wynosi 50 mg. Dawkę należy dostosować zgodnie z uzyskaną zmianą wartości ciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentów o masie ciała >50 kg zazwyczaj 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 większych niż 1,4 mg/kg mc. (lub ponad 100 mg) na dobę.

#### Dzieci

Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci w wieku poniżej 6 lat, z powodu niewystarczającej liczby danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności stosowania w tych grupach pacjentów.

Z powodu braku 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 2, z białkomoczem ≥ 0,5 g/dobę

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

#### Niewydolność serca

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę na ogół zwiększa się stopniowo w odstępach tygodniowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę), aż do osiągnięcia zazwyczaj 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

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej zmiany wartości ciśnienia tętniczego należy dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę losartanu do 100 mg raz na dobę.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową:

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

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

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

##### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

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

##### Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

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

Losartan może być podawany z pokarmem lub bez pokarmu.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).
- 2. i 3. trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Laktacja (patrz punkt 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 obserwowani (patrz punkt 4.8).

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

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem losartanu lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci w wieku 6 do 16 lat.

#### Zaburzenia równowagi elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie stosującej losartan w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego też należy ściśle kontrolować stężenie potasu w osoczu oraz klirens kreatyniny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca oraz klirensiem kreatyniny wynoszącym 30-50 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 zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też nie wolno podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

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

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

ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

#### Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Z powodu braku danych, nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego 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 zaburzeniach (gorączka, odwodnienie) mogących wpływać na czynność nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE zaburzało czynność nerek. Dlatego jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

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

#### Choroba niedokrwienna serca i zaburzenia naczyniowo-mózgowe

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

#### Niewydolność serca

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

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

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

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

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne, o ustalonym profilu 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 punkty 4.3 i 4.6).

#### Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy  
Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami powodującymi niedociśnienie jako działanie niepożądane (takie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna) 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) zmniejszał stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, podczas jednoczesnego przyjmowania innych leków, które zatrzymują potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloridu, triamterenu, spironolaktonu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyny), 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 stężania litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano podobne zaburzenia 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 (NLPZ) (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 zaburzeniami czynności nerek. Takie leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w późniejszym czasie.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### Ciąża

Nie zaleca się stosowania losartanu podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie losartanu jest przeciwwskazane podczas 2. i 3. trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. AIIAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne, o ustalonym profilu 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.

Narażenie na losartan podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3). W przypadku wystąpienia narażenia na losartan od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

Należy ściśle obserwować noworodki, których matki stosowały losartan, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego.

#### Laktacja

Nie wiadomo, czy losartan przenika do mleka kobiecego. Jednakże losartan przenika do mleka karmiących samic szczura. Ponieważ możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych u niemowląt, losartan jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych leku oryginalnego, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanych badaniach klinicznych leku oryginalnego, dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zgłaszano 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, dusznica bolesna

##### *Zaburzenia naczyniowe:*

Niezbyt często: objawowe niedociśnienie tętnicze (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych), objawy ortostatyczne zależne od dawki, wysypka.

##### *Zaburzenia żołądka i jelit:*

Niezbyt często: ból brzucha, zaparcie

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

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie, obrzęk

*Badania diagnostyczne:*

W kontrolowanych badaniach klinicznych leku oryginalnego, wykazano, że istotne kliniczne zmiany wyników standardowych badań laboratoryjnych rzadko były 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.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym leku oryginalnego, u pacjentów w wieku od 55 do 80 lat 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/zmęczenie

Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym leku oryginalnego, u pacjentów w wieku 20 lat i starszych 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, incydent naczyniowo-mózgowy

*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/zmęczenie

*Badania diagnostyczne:*

Niezbyt często: zgłaszano zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi.

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

W kontrolowanym badaniu klinicznym leku oryginalnego, u pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (badanie RENAAL, patrz punkt 5.1) najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem losartanu były następujące:

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

*Zaburzenia naczyniowe:*

Często: niedociśnienie tętnicze

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Często: osłabienie/zmęczenie

*Badania diagnostyczne:*

Często: hipoglikemia, hiperkaliemia

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

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Nie znana: niedokrwistość

*Zaburzenia serca:*

Nie znana: omdlenie, kołatanie serca

*Zaburzenia naczyniowe:*

Nie znana: niedociśnienie ortostatyczne

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Nie znana: biegunka

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

Nie znana: ból pleców

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Nie znana: zakażenia dróg moczowych

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Nie znana: objawy grypopodobne

*Badania diagnostyczne:*

W badaniu klinicznym leku oryginalnego, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, hiperkaliemię  $>5,5$  mEq/l obserwowano u 9,9% pacjentów leczonych losartanem i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo.

Doświadczenie po wprowadzeniu losartanu do sprzedaży

Po wprowadzeniu losartanu do sprzedaży zgłaszano następujące działania niepożądane:

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Nie znana: niedokrwistość, małopłytkowość

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

Rzadko: nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości w związku ze

stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE; zapalenie naczyń krwionośnych, w tym plamica Schoenleina-Henocha.

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Nie znana: migrena

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Nie znana: kaszel

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Nie znana: biegunka

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

Rzadko: zapalenie wątroby

Nie znana: zaburzenia czynności wątroby

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Nie znana: pokrzywka, świąd, wysypka

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

Nie znana: ból mięśni, ból stawów

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

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

### Dzieci

Profil działań niepożądanych u dzieci wydaje się być podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Dane dotyczące tej grupy wiekowej są ograniczone.

## **4.9 Przedawkowanie**

*Objawy zatrucia*

Nie obserwowano przypadków przedawkowania. Najbardziej prawdopodobnymi objawami, zależnymi od stopnia przedawkowania są: niedociśnienie tętnicze, tachykardia, możliwa jest bradykardia.

*Leczenie zatrucia*

Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsza jest stabilizacja układu krążenia. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta i w razie konieczności je wyrównać.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści 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 zwięzającym 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 pochodzenia lub drogi jej syntezy.

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

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

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora 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 znamienne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

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

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

#### Badanie LIFE

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

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

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 doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ( $p=0,021$ , 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ( $p=0,001$ , 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

#### *Rasa*

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

#### Badanie RENAAL

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

Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasu na nerki, wykraczającego poza i ponad korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. Pacjenci z białkomoczem, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,3-3,0 mg/dl, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę, dostosowywanej w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego lub do grupy otrzymującej placebo i mogli także stosować konwencjonalne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II. Badaczy poinstruowano, aby zwiększali stopniowo dawkę leku, do dawki 100 mg raz na dobę, w zależności od potrzeb; 72% pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg raz na dobę przez dłuższą część okresu stosowania badanego leku. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby. Pacjenci byli obserwowani przez około 4,6 roku (średnio przez 3,4 roku).

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

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) wiązało się z 16,1% zmniejszeniem ryzyka ( $p=0,022$ ) wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Jeśli chodzi o wymienione poniżej indywidualne i połączone składowe pierwszorzędowego punktu końcowego, wyniki wykazały także istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej losartanem: zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 25,3% ( $p=0,006$ ); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ( $p=0,002$ ), zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ( $p=0,009$ ), zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ( $p=0,010$ ).

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

### 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 pierwszorzędnym punkcie końcowym, jakim były utrzymujące się zaburzenia czynności nerek, w grupie pacjentów leczonych losartanem i w grupie leczonych kaptoprylem. Zaobserwowane podczas badania ELITE mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w badaniu ELITE II, opisanym poniżej.

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

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

W obu badaniach klinicznych z grupa 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.

### 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 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.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek złożenia wyników badań przeprowadzonych z <COZAAR i nazwy produktów związanych – Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczepku krajowym> w jednym lub wielu podzbiorach populacji dziecięcej, w nadciśnieniu, białkomoczu. Patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wehlanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Okolo 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasu znakowanego węglem  $^{14}\text{C}$ , aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U okolo jednego procenta badanych stwierdzono minimalne przekształcenie losartanu w czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

### Wydalanie

Klirensy z osocza losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą 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 wydalone w moczu w postaci niezmięnionej, a okolo 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 okresy półtrwania wynoszą odpowiednio okolo 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  $^{14}\text{C}$  okolo 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.

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

#### Farmakokinetyka u dzieci

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

Uzyskane wyniki wskazują, że losartan przekształcany jest do czynnego metabolitu we wszystkich grupach wiekowych.

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

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

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

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Skład tabletki:*

celuloza mikrokrystaliczna,  
laktoza jednowodna,  
karboksymetyloskrobia sodowa,  
magnezu stearynian.

#### *Skład otoczki:*

hypromeloza,  
laktoza jednowodna,  
tytanu dwutlenek,  
polietylenoglikol 3000,  
triacetyna,  
żelaza tlenek czerwony (E 172),  
żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

4 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Lek przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Leku nie należy stosować po upływie terminu ważności

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

Blistry Al/PCV zawierające 10 lub 30 tabletek, w tekturowym pudełku.

### **6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Bez szczególnych wymagań.

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

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

05-152 Czosnów k/Warszawy

Tel. (022) 751 85 17

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

Pozwolenie Nr 4811

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

10.03.2000/28.04.2005/23.09.2008

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