

1. LEGEMIDLETS NAVN

Losartan Krka 12,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Losartan Krka 50 mg tabletter, filmdrasjerte
Losartan Krka 100 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 12,5 mg, 50 mg eller 100 mg losartankalium, tilsvarende henholdsvis 11,4 mg, 45,8 mg og 91,5 mg losartan.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat.

Losartan Krka 12,5 mg: 13,7 mg per tablett

Losartan Krka 50 mg: 54,7 mg per tablett

Losartan Krka 100 mg: 109,3 mg per tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Losartan Krka 12,5 mg: Oval, konveks, gul, filmdrasjert tablett.

Losartan Krka 50 mg: Rund, konveks, hvit, filmdrasjert tablett, med delestrek på den ene siden og skrånker. Delestreken er ikke for å dele tablett.

Losartan Krka 100 mg: Oval, konveks, hvit filmdrasjert tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne og hos barn og ungdom i alderen 6 til 18 år.
- Behandling av nyresykdom hos voksne pasienter med hypertensjon og type 2 diabetes mellitus med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag, som del av en antihypertensiv behandling (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Behandling av kronisk hjertesvikt hos voksne pasienter når behandling med angiotensinkonverterende enzym- (ACE-) hemmere ikke anses hensiktsmessig på grunn av uforlikelighet, særlig hoste, eller kontraindikasjon. Pasienter med hjertesvikt som er stabilisert på en ACE-hemmer, bør ikke bytte til losartan. Pasientene bør ha venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon ≤ 40 % og bør være klinisk stabile og behandles under etablert behandlingsregime for kronisk hjertesvikt
- Reduksjon i risikoen for slag hos voksne hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi dokumentert ved EKG (se pkt. 5.1 LIFE studien, Rase).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon

Den vanlige start- og vedlikeholdsdosen er 50 mg en gang daglig for de fleste pasienter. Maksimal antihypertensiv effekt oppnås 3-6 uker etter oppstart av behandlingen. Noen pasienter kan ha en ekstra fordel av å øke dosen til 100 mg en gang daglig (om morgenen).

Losartan kan gis sammen med andre antihypertensive midler, spesielt sammen med diuretika (f. eks. hydroklortiazid) (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Pasienter med hypertensjon og type II diabetes med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag

Vanlig startdose er 50 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 100 mg én gang daglig basert på blodtrykksrespons etter minst én måned etter oppstart av behandlingen. Losartan kan både gis sammen med andre antihypertensive midler (f. eks. diuretika, kalsiumkanalblokkere, alfa- eller betablokkere og sentralt virkende stoffer) (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1) og med insulin og andre vanlig brukte hypoglykemiske substanser (f.eks. sulfonylurea, glitazoner og glukosidasehemmere).

Hjertesvikt

Den vanlige startdosen av losartan hos pasienter med hjertesvikt er 12,5 mg én gang daglig. Dosen bør vanligvis titreres med ukentlige intervaller (f.eks. 12,5 mg daglig, 25 mg daglig, 50 mg daglig, 100 mg daglig opp til en maksimal dose på 150 mg én gang daglig), avhengig av hva pasienten tolererer.

Reduksjon i risiko for slag hos hypertensive pasienter med venstre ventrikelhypertrofi dokumentert ved EKG

Den vanlige startdosen er 50 mg losartan én gang daglig. Det bør gis et tillegg av en lav dose hydroklortiazid og/eller økning av dosen av losartan til 100 mg én gang daglig avhengig av blodtrykksrespons.

Spesielle populasjoner

Bruk hos pasienter med intravaskulær volumdepleksjon:

Hos pasienter med intravaskulær volumdepleksjon (f.eks. de som behandles med høydose diuretika) bør en startdose på 25 mg én gang daglig overveies (se pkt 4.4).

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter som behandles med hemodialyse:

Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med redusert nyrefunksjon og hos pasienter som behandles med hemodialyse.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

En lavere dose bør vurderes hos pasienter som har nedsatt leverfunksjon i anamnesen. Det er ingen terapeutisk erfaring med pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon. Losartan er derfor kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Fra 6 måneder til under 6 år

Sikkerhet og effekt hos barn fra 6 måneder til under 6 år er ikke fastslått. Tilgjengelige data er gitt i pkt. 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen doseringsanbefaling.

Fra 6 til 18 år

Hos pasienter som kan svelge tabletter, er anbefalt dose 25 mg en gang daglig for pasienter >20 til <50 kg. I spesielle tilfeller kan dosen økes til maksimalt 50 mg en gang daglig. Dosen bør justeres i henhold til blodtrykksrespons.

Hos pasienter >50 kg er vanlig dose 50 mg en gang daglig. I spesielle tilfeller kan dosen justeres til maksimalt 100 mg en gang daglig. Doser over 1,4 mg/kg (eller mer enn 100 mg) daglig er ikke undersøkt hos barn.

Losartan anbefales ikke til bruk hos barn under 6 år, da det er begrensede tilgjengelige data for disse pasientgruppene.

Anbefales ikke til barn med glomerulusfiltrasjon <30 ml/min/1,73m², da det ikke finnes tilgjengelige data (se også pkt. 4.4).

Losartan anbefales heller ikke til barn med nedsatt leverfunksjon (se også pkt. 4.4).

Bruk hos eldre

Selv om det bør overveies å starte behandlingen med 25 mg hos pasienter over 75 år, er dosejustering vanligvis ikke nødvendig hos eldre.

Administrasjonsmåte

Losartan-tabletter bør svelges med et glass vann.

Losartan-tabletter kan gis med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 4.4 og pkt. 6.1).
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Sterkt nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig bruk av Losartan Krka og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet

Angioødem: Pasienter med angioødem i anamnesen (hevelser i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge) bør følges nøye (se pkt. 4.8).

Hypotensjon og elektrolytt-/væskeubalanse

Symptombegivende hypotensjon, særlig etter første dose og etter en doseøkning, kan forekomme hos pasienter som er volum- og/eller natriumdepleterte som følge av kraftig diuretisk behandling, saltfattig diett, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med losartan, eller det bør brukes en lavere startdose (se pkt. 4.2). Dette gjelder også barn i alderen 6 til 18 år.

Elektrolyttubalanse

Elektrolyttubalanse er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og bør behandles. I en klinisk studie hos pasienter med type 2 diabetes og nefropati var insidensen av hyperkalemi høyere i gruppen som ble behandlet med losartan sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 4.8). Plasmakonsentrasjonen av kalium og kreatininclearance-verdier bør derfor følges nøye. Pasienter med hjertesvikt og kreatininclearance 30-50 ml/min bør følges spesielt nøye. Samtidig bruk av losartan og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. legemidler som inneholder trimetoprim), er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

På grunnlag av farmakokinetiske data som viser signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av losartan hos pasienter med cirrhose, bør en lavere dose vurderes hos pasienter som har nedsatt leverfunksjon i anamnesen. Man har ingen terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon. Losartan må derfor ikke gis til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Losartan er ikke anbefalt til barn med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Som følge av at renin-angiotensinsystemet hemmes, er det rapportert om endringer i nyrefunksjonen, inkludert nyresvikt (særlig hos pasienter med nyrefunksjon som er avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som pasienter med alvorlig hjerteinsuffisiens eller preeksisterende renal dysfunksjon). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er det

også rapportert om økning i blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre. Disse endringene i nyrefunksjonen kan være reversible ved avsluttet behandling. Losartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre.

Bruk hos barn med nedsatt nyrefunksjon

Losartan anbefales ikke til barn med glomerulusfiltrasjon $< 30\text{ml/min/1,73 m}^2$ fordi tilgjengelige data ikke finnes (se pkt. 4.2).

Nyrefunksjonen bør følges regelmessig under behandling med losartan, da den kan forverres. Dette gjelder spesielt når losartan gis ved tilstedeværelse av andre forhold (feber, dehydrering) som med sannsynlighet kan nedsette nyrefunksjonen.

Samtidig bruk av losartan og ACE-hemmere har vist å nedsette nyrefunksjonen. Samtidig bruk er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Nyretransplantasjon

Det finnes ingen erfaring med pasienter med nylig gjennomført nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved inhibering av renin-angiotensinsystemet. Bruk av losartan er derfor ikke anbefalt.

Koronar hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom

Som for ethvert antihypertensivt middel, kan for stort blodtrykksfall forårsake hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk kardiovaskulær og cerebrovaskulær sykdom.

Hjertesvikt

Hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten nedsatt nyrefunksjon, er det - som for andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet - en risiko for alvorlig arteriehypotensjon og (ofte akutt) nedsatt nyrefunksjon.

Det er ingen tilstrekkelig terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med hjertesvikt og samtidig sterkt nedsatt nyrefunksjon, hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV) eller pasienter med hjertesvikt og symptomgivende livstruende hjertearytmier. Losartan må derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientgruppene. Kombinasjonen av losartan og en betablokker bør brukes med forsiktighet (se pkt. 5.1).

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilatorer, er spesiell forsiktighet indisert hos pasienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Hjelpestoffer

Losartan Krka inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Graviditet

Behandling med losartan bør ikke igangsettes ved graviditet. Med mindre vedvarende behandling med losartan anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte til alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandlingen med losartan stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes, dersom det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Som sett for inhibitorer av angiotensinkonverterende enzym, er losartan og andre angiotensinantagonister tilsynelatende mindre effektive når det gjelder senking av blodtrykket hos

svarte enn hos ikke-svarte. Dette skyldes sannsynligvis høyere prevalens av tilstander med lav-renin status i den svarte hypertensive populasjonen.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensiva kan øke losartans hypotensive effekt. Samtidig bruk av andre substanser som kan indusere hypotensjon som en bivirkning (som trisykliske antidepressiva, antipsykotika, baklofen og amifostin), kan øke risikoen for hypotensjon.

Losartan metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP) 2C9 til den aktive karboksylsyremetabolitten. I en klinisk studie ble det funnet at flukonazol (CYP2C9-hemmer) reduserer eksponeringen for den aktive metabolitten med ca 50%. Det ble funnet at samtidig behandling med losartan og rifampicin (inducer av metabolske enzymer) ga en 40% reduksjon i plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten. Den kliniske relevansen av denne effekten er ukjent. Det ble ikke funnet noen forskjell i eksponeringen ved samtidig behandling med fluvastatin (svak CYP2C9-hemmer).

Som med andre legemidler som blokkerer angiotensin II eller dets effekter, kan samtidig bruk av andre legemidler som holder tilbake kalium (f.eks. kaliumsparende diuretika: amilorid, triamteren, spironolakton) eller kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin, legemidler som inneholder trimetoprim), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger, gi økninger i serumkalium. Samtidig behandling anbefales ikke.

Reversible økninger i serum litiumkonsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig administrasjon av litium og ACE-hemmere. Svært sjeldne tilfeller er også rapportert ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon av litium og losartan. Dersom denne kombinasjonen er nødvendig, anbefales kontroll av litiumnivåene ved samtidig behandling.

Den antihypertensive effekten kan svekkes når angiotensin II-antagonister gis sammen med NSAIDS (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre i antiinflammatoriske doser og ikke-selektive NSAIDS). Samtidig bruk av angiotensin II-antagonister eller diuretika og NSAIDS kan medføre økt risiko for forverret nyrefunksjon, inklusive mulig akutt nyresvikt og økt serumkalium, særlig hos pasienter med dårlig preeksisterende nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, særlig hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør overveies å monitorere nyrefunksjonen etter oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenliknet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Grapefruktjuice inneholder substanser som hemmer aktiviteten til CYP450-enzymmer. Dette kan senke konsentrasjonen av den aktive metabolitten til losartan, noe som kan redusere den terapeutiske

effekten. Inntak av grapefruktjuice bør unngås, mens man tar losartan tabletter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av losartan er ikke anbefalt i svangerskapets første trimester (se pkt. 4.4). Bruk av losartan er kontraindisert i svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske bevis vedrørende risiko for teratogen effekt etter eksponering for ACE-hemmere i løpet av første trimester av svangerskapet er ikke konklusive, men en liten risikoøkning kan ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med angiotensin II-reseptor antagonist (AIIRAs), men det kan likevel være en tilsvarende risiko for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med angiotensinreseptorantagonister anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide flyttes over på alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert bør behandlingen med losartan stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes, dersom det er hensiktsmessig.

Eksponering overfor AIIRA-behandling i løpet av andre og tredje trimester er kjent å indusere human føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, retardert skalleforbening) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og skalle er anbefalt dersom eksponering overfor losartan har skjedd fra andre trimester av svangerskapet.

Spebarn med mødre som har tatt losartan bør observeres nøye for hypotensjon (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom ingen informasjon er tilgjengelig vedrørende bruk av losartan ved amming, er ikke losartan anbefalt, og alternative behandlinger med bedre etablerte sikkerhetsprofiler ved amming er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller et premature spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved føring av kjøretøy eller bruk av maskiner må det likevel tas hensyn til at svimmelhet eller søvnighet av og til kan forekomme ved bruk av antihypertensiva, spesielt ved behandlingsstart og når dosen økes.

4.8 Bivirkninger

Losartan har blitt undersøkt i følgende kliniske studier:

- en kontrollert klinisk studie hos > 3000 voksne pasienter i alderen 18 år og eldre for essensiell hypertensjon,
- en kontrollert klinisk studie hos 177 hypertensive barn i alderen 6 til 16 år.
- en kontrollert klinisk studie hos > 9000 hypertensive pasienter i alderen 55 til 80 år med venstre ventrikkelhypertrofi (se LIFE-studien, pkt. 5.1).
- I kontrollerte kliniske studier hos > 7700 voksne pasienter med kronisk hjertesvikt (se ELITE I, ELITE II- og HEAAL-studien, pkt. 5.1).
- en kontrollert klinisk studie hos > 1500 pasienter i alderen 31 år og eldre med type 2 diabetes og proteinuri (se RENAAL-studien, pkt. 5.1).

I disse kliniske studiene var svimmelhet den vanligste bivirkningen.

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

Tabell 1. Frekvensen av bivirkninger registrert i placebokontrollerte kliniske studier og etter markedsføring.

Bivirkning	Frekvens av bivirkninger etter indikasjon				Annet
	Hypertensjon	Hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi	Kronisk hjertesvikt	Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom	Erfaring etter markedsføring
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					
anemi			vanlige		frekvens ikke kjent
trombocytopeni					frekvens ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet					
Overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner, angioødem* og vaskulitt**					sjeldne
Psykiatriske lidelser					
depresjon					frekvens ikke kjent
Nevrologiske sykdommer					
svimmelhet	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	
søvnighet	mindre vanlige				
hodepine	mindre vanlige		mindre vanlige		
søvnforstyrrelser	mindre vanlige				
parestesi			sjeldne		
migrene					frekvens ikke kjent
dysgeusi					frekvens ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint					
vertigo	vanlige	vanlige			
tinnitus					frekvens ikke kjent
Hjertesykdommer					
palpitasjoner	mindre vanlige				
angina pectoris	mindre vanlige				
synkope			sjeldne		
atrieflimmer			sjeldne		
cerebrovaskulær hendelse			sjeldne		
Karsykdommer					

(Ortostatisk) hypotensjon (inkludert doserelaterte ortostatisk effekter) 	mindre vanlige		vanlige	vanlige	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					
dyspné			mindre vanlige		
hoste			mindre vanlige		frekvens ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer					
abdominale smerter	mindre vanlige				
obstipasjon	mindre vanlige				
diaré			mindre vanlige		frekvens ikke kjent
kvalme			mindre vanlige		
oppkast			mindre vanlige		
Sykdommer i lever og galleveier					
pankreatitt					frekvens ikke kjent
hepatitt					sjeldne
unormal leverfunksjon					frekvens ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer					
urtikaria			mindre vanlige		frekvens ikke kjent
pruritus			mindre vanlige		frekvens ikke kjent
utslett	mindre vanlige		mindre vanlige		frekvens ikke kjent
fotosensitivitet					frekvens ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					
myalgi					frekvens ikke kjent
artralgi					frekvens ikke kjent
rabdomyolyse					frekvens ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier					
nedsatt nyrefunksjon			vanlige		
nyresvikt			vanlige		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					
erektile dysfunksjon / impotens					frekvens ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet					
asteni	mindre vanlige	vanlige	mindre vanlige	vanlige	
tretthet	mindre vanlige	vanlige	mindre vanlige	vanlige	
ødem	mindre vanlige				

illebefinnende					frekvens ikke kjent
Undersøkelser					
hyperkalemi	vanlige		mindre vanlige [†]	vanlige [‡]	
økt alaninamino-transferase (ALT) [§]	sjeldne				
økning i blodurea, serumkreatinin og serumkalium			vanlige		
hyponatremi					frekvens ikke kjent
hypoglykemi				vanlige	

*Inkludert hevelse i larynks, glottis, ansikt, lepper, farynks og/eller tunge (som forårsaker luftveisobstruksjon). Angioødem hadde tidligere blitt rapportert hos noen av disse pasientene i forbindelse med administrasjon av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere.

**Inkludert Henoch-Schönlein purpura.

‖ Særlig hos pasienter med intravaskulær deplesjon, f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt eller som behandles med høydose diuretika.

† Vanlig hos pasienter som fikk 150 mg losartan istedenfor 50 mg.

‡ I en klinisk studie utført hos pasienter med type 2 diabetes med nevropati utviklet 9,9 % av pasientene som fikk Losartan-tabletter hyperkalemi > 5,5 mmol/l og 3,4 % av pasientene som ble behandlet med placebo.

§ Løser seg vanligvis ved seponering.

Følgende øvrige bivirkninger oppsto hyppigere hos pasienter som fikk losartan enn placebo (frekvenser ikke kjent): ryggsmarter, urinveisinfeksjon og influensalignende symptomer.

Nyresykdommer:

Som en konsekvens av hemmingen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet er endringer i nyrefunksjonen, inkludert nyresvikt, rapportert hos risikopasienter. Disse endringene i nyrefunksjonen kan være reversible ved seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Bivirkningsprofilen for barn synes å være liknende bivirkningsprofilen for voksne. Data for den pediatrike populasjonen er begrenset.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på forgiftning

Begrensede data foreligger med hensyn til overdose hos mennesker. Den mest sannsynlige manifestasjonen på overdose vil være hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan forekomme ved parasympatisk (vagus) stimulering.

Behandling av forgiftninger

Dersom symptomatisk hypotensjon skulle inntreffe, bør støttende behandling igangsettes. Tiltakene er avhengig av når legemidlet ble tatt, samt type og alvorlighetsgrad av symptomene. Stabilisering av det

kardiovaskulære systemet bør prioriteres. En tilstrekkelig dose med aktivt kull er indisert etter oralt inntak. Deretter bør vitale parametre følges nøye og korrigeres om nødvendig. Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes via hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister, usammensatte, ATC-kode: C09C A01.

Losartan er en syntetisk oral angiotensin II-reseptor (type AT1)- antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, er det primære, aktive hormonet i renin/angiotensin-systemet og en avgjørende faktor i patofysiologien ved hypertensjon. Angiotensin II bindes til AT1-reseptoren som finnes i mange vev (f.eks. glatt karmuskulatur, binyre, nyrer og hjerte), og har flere viktige biologiske oppgaver, inklusive vasokonstriksjon og aldosteronfrigjøring. Angiotensin II stimulerer også celledelingen i glatt muskulatur.

Losartan hemmer AT1-reseptoren selektivt. *In vitro* og *in vivo* hemmer losartan og dens farmakologisk aktive karboksylsyremetabolitt E-3174 alle fysiologisk relevante virkninger av angiotensin II, uavhengig av kilde eller syntesevei.

Losartan har ingen agonisteffekt og hemmer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er viktige for kardiovaskulær regulering. Losartan hemmer heller ikke ACE (kininase II), enzymet som nedbryter bradykinin, noe som betyr at det ikke skjer noen potensering av uønskede bradykininmedierte effekter.

Ved behandling med losartan fører bortfall av den negative responsen fra angiotensin II på reninsekresjonen til økt reninaktivitet i plasma (PRA). Økt PRA fører til økt mengde angiotensin II i plasma. På tross av disse økningene opprettholdes den antihypertensive effekten og hemmingen av aldosteronkonsentrasjonen i plasma, noe som indikerer effektiv blokkade av angiotensin II-reseptoren. Etter avsluttet behandling med losartan falt PRA- og angiotensin II-verdiene til utgangsnivået innen tre dager.

Både losartan og dens primære, aktive metabolitt har langt større affinitet til AT1-reseptoren enn til AT2-reseptoren. Ved en sammenligning basert på vekt er den aktive metabolitten 10 til 40 ganger mer aktiv enn losartan.

Hypertensjonsstudier

Dosering med losartan en gang daglig til pasienter med mild til moderat essensiell hypertensjon, viste i kontrollerte kliniske studier å gi statistisk signifikant reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk. Blodtrykksmålinger 24 timer etter at dosen var tatt i forhold til 5-6 timer etter at dosen var tatt, viste blodtrykksreduksjon over 24 timer. Den naturlige rytmen i løpet av dagen ble opprettholdt. Blodtrykksreduksjonen ved slutten av doseintervallet var 70-80 % av effekten sett 5-6 timer etter at dosen ble gitt.

Seponering av losartan hos hypertensive pasienter viste ingen brå økning i blodtrykket (rebound). Losartan hadde ingen klinisk signifikant effekt på hjerterefrekvensen på tross av den markerte blodtrykksreduksjonen.

Losartan er like effektiv hos menn og kvinner, og hos yngre (under 65 år) og eldre hypertensive pasienter.

LIFE-studien

Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomisert, trippelblind, aktiv kontrollstudie med 9193 hypertensive pasienter på 55 til 80 år med EKG-bekreftet

venstre ventrikelhypertrofi. Pasienter ble randomisert til å få losartan 50 mg eller atenolol 50 mg en gang daglig. Hvis blodtrykksmålet (<140/90 mmHg) ikke ble nådd, ble hydroklortiazid (12,5 mg) lagt til først og, ved behov, ble så losartan- eller atenololdosen økt til 100 mg en gang daglig. Andre antihypertensiva, med unntak av ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister eller betablokkere ble lagt til ved behov for å oppnå ønsket blodtrykk.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år.

Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet målt som reduksjon av samlet forekomst av kardiovaskulære dødsfall, slag og hjerteinfarkt. Blodtrykket ble signifikant redusert til tilsvarende nivåer i de to gruppene. Behandling med losartan resulterte i en 13 % risikoreduksjon ($p=0,021$, 95% konfidensintervall 0,77-0,98) sammenlignet med atenolol hos pasienter som nådde det primære sammensatte endepunktet. Dette skyldtes hovedsakelig reduksjon i forekomsten av slag. Losartanbehandling reduserte slagrisikoen med 25% sammenlignet med atenolol ($p=0,001$, 95 % konfidensintervall 0,63-0,89). Forekomsten av kardiovaskulære dødsfall og hjerteinfarkt var ikke signifikant forskjellig i behandlingsgruppene.

Rase

I LIFE-studien hadde svarte pasienter som ble behandlet med losartan, høyere risiko for å oppnå det primære sammensatte endepunktet, dvs. kardiovaskulære hendelser (f.eks. hjerteinfarkt, kardiovaskulær død) og spesielt slag, enn svarte pasienter behandlet med atenolol. Resultatene som ble observert i LIFE-studien med hensyn til kardiovaskulær morbiditet/mortalitet ved bruk av losartan sammenlignet med atenolol, gjelder derfor ikke for svarte pasienter med hypertensjon og venstre ventrikelhypertrofi.

RENAAL-studien

Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)-studien var en kontrollert klinisk studie med 1513 pasienter fra hele verden med type 2 diabetes og proteinuri, med eller uten hypertensjon. 751 pasienter ble behandlet med losartan. Hensikten med studien var å vise en nefroprotektiv effekt av losartankalium utover fordelene ved å senke blodtrykket.

Pasienter med proteinuri og serumkreatinin på 1,3-3,0 mg/dl ble randomisert til å få losartan 50 mg en gang daglig, om nødvendig titrert for å oppnå blodstrykksrespons, eller placebo, med en bakgrunn med konvensjonell antihypertensjonsbehandling unntatt ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister. Utprøvere ble bedt om å titrere studielegemidlet til 100 mg en gang daglig ved behov, og 72% av pasientene tok 100 mg en gang daglig mesteparten av tiden de tok studielegemiddel. I begge gruppene var andre antihypertensive midler (diuretika, kalsiumantagonister, alfa- og betareseptorblokkere og også sentralt virkende antihypertensiva) tillatt som tilleggsmedikasjon ved behov. Pasientene ble fulgt i opptil 4,6 år (gjennomsnittlig 3,4 år).

Det primære endepunktet i studien var et sammensatt endepunkt bestående av dobling av serumkreatinin, nyresvikt i slutfasen (behov for dialyse eller transplantasjon) eller død.

Resultatene viste at losartanbehandling (327 tilfeller) sammenlignet med placebo (359 tilfeller) ga en 16,1% risikoreduksjon ($p=0,022$) i antall pasienter som nådde det primære sammensatte endepunktet. For følgende individuelle og kombinerte komponenter av det primære endepunktet viste resultatene signifikant risikoreduksjon i gruppen som ble behandlet med losartan: 25,3 % risikoreduksjon i dobling av serumkreatinin ($p=0,006$); 28,6 % risikoreduksjon i nyresvikt i slutfasen ($p=0,002$); 19,9 % risikoreduksjon i nyresvikt i slutfasen eller død ($p=0,009$); 21,0 % risikoreduksjon i dobling av serumkreatinin eller nyresvikt i slutfasen ($p=0,01$).

Antall dødsfall uavhengig av årsak var ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene. I denne studien var losartan generelt godt tolerert, vist ved at antall studieavbrudd på grunn av bivirkninger var sammenlignbar med placebogruppen.

HEAAL-studien

Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) –studien var en kontrollert, klinisk studie med 3834 pasienter fra hele verden i alderen 18 til 98 år med hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) som var intolerante overfor behandling med ACE-hemmer. Pasienter ble randomisert til å få losartan 50 mg én gang daglig eller losartan 150 mg, med en bakgrunn i konvensjonell behandling eksklusive ACE-hemmere.

Pasienter ble fulgt i mer enn 4 år (median 4,7 år). Primært endepunkt i studien var et sammensatt endepunkt av alle årsaker til død eller sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt.

Resultatene viste at behandling med 150 mg losartan (828 hendelser) sammenlignet med 50 mg losartan (889 hendelser) resulterte i en 10,1 % reduksjon i risiko ($p=0,027$, 95 % konfidensintervall 0,82-0,99) i det antall pasienter som nådde det sammensatte primærendepunktet. Dette skyldtes hovedsakelig reduksjon i sykehusinnleggelser pga. hjertesvikt. Behandling med 150 mg losartan reduserte risiko for sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt med 13,5 % sammenlignet med 50 mg losartan ($p=0,025$, 95 % konfidensintervall 0,76-0,98). Forekomst av død av alle årsaker var ikke signifikant forskjellig mellom de to behandlingsgruppene. Nedsatt nyrefunksjon, hypotensjon og hyperkalemi var mer vanlig i 150 mg gruppen enn i 50 mg gruppen, men disse bivirkningene medførte ikke signifikant flere seponeringer i 150 mg gruppen.

ELITE I-og ELITE II-studien

I den 48 uker lange ELITE-studien hvor det deltok 722 pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) ble det ikke sett noen forskjell mellom pasienter som ble behandlet med losartan og pasienter som ble behandlet med kaptopril med hensyn til det primære endepunktet som var vedvarende endring i nyrefunksjonen. Observasjonen i ELITE I-studien om at losartan reduserte mortalitetsrisikoen sammenliknet med kaptopril, ble ikke bekreftet i den påfølgende ELITE II-studien, som beskrives under.

I ELITE II-studien ble losartan 50 mg en gang daglig (startdose 12,5 mg, økende til 25 mg og deretter til 50 mg en gang daglig) sammenlignet med kaptopril 50 mg tre ganger daglig (startdose 12,5 mg, økende til 25 mg og deretter til 50 mg tre ganger daglig). Det primære endepunktet av denne prospektive studien var dødelighet uavhengig av årsak.

I denne studien ble 3152 pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II-IV) fulgt i nesten to år (median 1,5 år) for å vurdere om losartan var bedre enn kaptopril med hensyn på å redusere mortalitet uavhengig av årsak. For det primære endepunktet var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom losartan og kaptopril med hensyn på reduksjon i mortalitet uavhengig av årsak.

I begge de aktivt kontrollerte (ikke placebokontrollerte) kliniske studiene hos pasienter med hjertesvikt var tolerabiliteten for losartan bedre enn for kaptopril, målt som signifikant lavere antall behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger og en signifikant lavere forekomst av hoste.

Økt mortalitet ble sett i ELITE II i en liten subgruppe (22 % av alle HF-pasienter) som tok betablokkere i utgangspunktet.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Pediatrik populasjon

Pediatrik hypertensjon

Den antihypertensive effekten av losartan ble fastlagt i en klinisk studie hos 177 hypertensive barn i alderen 6-16 år, med kroppsvekt >20 kg og glomerulusfiltrasjonshastighet >30 ml/min/1,73 m². Pasienter som veide >20 kg til <50 kg fikk enten 2,5 mg, 25 mg eller 50 mg losartan daglig, og pasienter som veide >50 kg fikk enten 5 mg, 50 mg eller 100 mg losartan daglig. Etter tre uker førte behandling med losartan en gang daglig til et doseavhengig lavere minimumsblodtrykk.

Samlet sett var det en dose-respons. Dose-respons-forholdet ble svært tydelig i lavdosegruppen sammenliknet med mellomdosegruppen (periode I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), men var mindre når man sammenliknet mellomdosegruppen med høydosegruppen (periode I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). De laveste undersøkte dosene, 2,5 mg og 5 mg, tilsvarende en gjennomsnittlig daglig dose på 0,07 mg/kg, syntes imidlertid ikke å gi konsistent antihypertensiv effekt.

Disse resultatene ble bekreftet i løpet av periode II av studien, der pasienter ble randomisert til å fortsette på losartan eller placebo etter tre ukers behandling. Forskjellen i blodtrykksøkning sammenliknet med placebo var størst i mellomdosegruppen (6,70 mmHg i mellomdosegruppe vs. 5,38 mmHg i høydosegruppen). Økningen i minimumsblodtrykk var den samme hos pasienter som fikk placebo og hos dem som fortsatte med laveste dose losartan i begge gruppene. Dette antyder igjen at den laveste dosen i hver gruppe ikke hadde signifikant antihypertensiv effekt.

Langtidseffekten av losartan på vekst, pubertet og generell utvikling er ikke undersøkt.

Langtidseffekten av antihypertensiv behandling med losartan i barndommen med hensyn til reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er heller ikke fastlagt.

Hos hypertensive (N=60) og normotensive (N=246) barn med proteinuri ble effekten av losartan på proteinuri undersøkt i en 12 ukers placebo- og aktivkontrollert (amlodipin) klinisk studie. Proteinuri ble definert som urinprotein/kreatinin ratio på $\geq 0,3$. De hypertensive pasientene (i alderen 6 til 18 år) ble randomisert til å få enten losartan (n=30) eller amlodipin (n=30). Normotensive pasienter (i alderen 1 til 18 år) ble randomisert til å få enten losartan (n=122) eller placebo (n=124). Losartan ble gitt i doser på 0,7 mg/kg til 1,4 mg/kg (opp til en maksimal dose på 100 mg/dag). Amlodipin ble gitt i doser på 0,05 mg/kg til 0,2 mg/kg (opp til en maksimal dose på 5 mg/dag).

Pasientene som fikk losartan opplevde generelt en statistisk signifikant reduksjon i proteinuri fra baseline på 36 % etter 12 ukers behandling, sammenlignet med 1 % økning i placebo/amlodipin-gruppen (p 0,001). Hypertensive pasienter som fikk losartan opplevde en reduksjon i proteinuri fra baseline på -41,5 % (95 % KI -29,9; -51,1) sammenlignet med +2,4 % (95 % KI -22,2; 14,1) i amlodipingruppen. Nedgang i både systolisk og diastolisk blodtrykk var større i losartangruppen (-5,5/-3,8 mmHg) sammenlignet med amlodipingruppen (-0,1/+0,8 mmHg). Hos normotensive barn ble det observert en liten økning i blodtrykk i losartangruppen (-3,7/-3,4 mmHg) sammenlignet med

placebo. Det ble ikke registrert signifikant korrelasjon mellom reduksjon i proteinuri og blodtrykk. Det er imidlertid mulig at nedgang i blodtrykk var delvis ansvarlig for nedgang i proteinuri hos gruppen som ble behandlet med losartan.

Langtidseffekten av losartan hos barn med proteinuri ble studert i opptil 3 år i en åpen sikkerhetsfase i forlengelsen av studien over. Alle pasientene som fullførte den 12 uker lange studien beskrevet over ble invitert til å delta. Totalt 268 pasienter deltok i den åpne forlengelsesfasen og ble randomisert på nytt til losartan (N=134) eller enalapril (N=134), og 109 pasienter hadde ≥ 3 års oppfølging (sluttpunkt for studien var forutbestemt til > 100 pasienter som fullførte 3 års oppfølging i forlengelsesperioden). Doseintervallene av losartan og enalapril, administrert etter legens skjønn, var henholdsvis 0,30 til 4,42 mg/kg/dag og 0,02 til 1,13 mg/kg/dag. Maksimal døgndose på 50 mg for pasienter med kroppsvekt < 50 kg og 100 mg for pasienter med kroppsvekt > 50 kg ble ikke overskredet for de fleste av pasientene i løpet av forlengelsesfasen av studien.

Samlet sett viser resultatene fra sikkerhetsstudien at losartan ble godt tolerert og gav vedvarende senking av proteinuri uten vesentlig endring i glomerulus filtrasjonsrate (GFR) i løpet av de 3 årene. For normotoniske pasienter (N=205) hadde enalapril numerisk større effekt på proteinuri sammenlignet med losartan (-33,0 % (95 % KI -47,2; -15,0) vs. -16,6 % (95 % KI -34,9; 6,8)) og på GFR (9,4 (95 % KI 0,4; 18,4) vs. -4,0 (95 % KI -13,1; 5,0)) ml/min/1,73m²)). For hypertensive pasienter (n=49) hadde losartan numerisk større effekt på proteinuri (-44,5 % (95 % KI -64,8; -12,4) vs. -39,5 % (95 % KI -62,5; -2,2)) og GFR (18,9 (95 % KI 5,2; 32,5) vs. -13,4 (95 % KI -27,3; 0,6) ml/min/1,73m²)).

En åpen, klinisk studie på doseringsområde ble gjort for å undersøke sikkerhet og effekt av losartan hos pediatriske pasienter fra 6 måneder til 6 år med hypertensjon. Totalt ble 101 pasienter randomisert til én av tre ulike startdoser i den åpne studien: en lavdose på 0,1 mg/kg/dag (N=33), en medium dose på 0,3 mg/kg/dag (N=34) eller en høydose på 0,7 mg/kg/dag (N=34). Av disse var det 27 spedbarn som ble definert som barn mellom 6 og 23 måneder. Studielegemidlet ble titrert til neste nivå ved Uke 3, 6 og 9 hos de av pasientene hvor blodtrykket ikke nådde målet og som ikke enda var på maksimal dose (1,4 mg/kg/dag, 100 mg/dag skal ikke overgås) losartan.

Av de 99 pasientene behandlet med studielegemiddel, fortsatte 90 (90,9 %) i en forlengelse av studien med oppfølging hver 3. måned. Median behandlingsvarighet var 264 dager.

Samlet sett var gjennomsnittlig blodtrykksreduksjon fra baseline lik for alle behandlingsgruppene (endring fra baseline til Uke 3 i systolisk blodtrykk var henholdsvis -7,3, -7,6 og -6,7 mmHg for lav-, medium- og høydosegruppene; Reduksjon fra baseline til Uke 3 i diastolisk blodtrykk var henholdsvis -8,2, -5,1 og -6,7 mmHg for lav-, medium- og høydosegruppene) likevel var det ingen statistisk signifikant doseavhengig respons i systolisk og diastolisk blodtrykk.

Losartan ble generelt godt tolerert, i doser så høye som 1,4 mg/kg, hos hypertensive barn fra 6 måneder til 6 år etter 12 ukers behandling. Den samlede sikkerhetsprofilen fremstod som lik mellom behandlingsgruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes losartan godt og gjennomgår "first pass"-metabolisme, med dannelse av en aktiv karboksylsyremetabolitt og andre inaktive metabolitter. Den systemiske biotilgjengeligheten fra losartan-tabletter er ca 33%. Maksimal konsentrasjon av losartan og den aktive metabolitten nås innen henholdsvis 1 time og 3-4 timer.

Distribusjon

Både losartan og den aktive metabolitten er ≥ 99 % bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Losartans distribusjonsvolum er 34 liter.

Biotransformasjon

Omtrent 14% av en intravenøs eller oral dose av losartan omdannes til den aktive metabolitten. Etter oral og intravenøs administrasjon av ^{14}C -merket losartankalium kan sirkulerende radioaktivitet i plasma hovedsakelig tilskrives losartan og den aktive metabolitten. Minimal omdannelse av losartan til den aktive metabolitten ble sett hos ca 1% av de undersøkte individene.

I tillegg til den aktive metabolitten dannes inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Plasmaclearance av losartan og den aktive metabolitten er henholdsvis ca 600 ml/min og 50 ml/min. Nyreclearance av losartan og den aktive metabolitten er henholdsvis ca 74 ml/min og 26 ml/min. Når losartan gis oralt utskilles ca 4 % av dosen uendret i urin, og ca 6 % av dosen utskilles i urin som aktiv metabolitt. Farmakokinetikken til losartan og den aktive metabolitten er lineær ved orale doser av losartankalium inntil 200 mg.

Etter oral administrasjon faller plasmakonsentrasjonen av losartan og den aktive metabolitten polyeksponensielt med en terminal halveringstid på henholdsvis ca 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering med 100 mg daglig akkumuleres verken losartan eller den aktive metabolitten signifikant i plasma.

Både galle- og urinutskillelser bidrar til eliminasjon av losartan og dets metabolitter. Etter en oral dose/intravenøs administrasjon med ^{14}C -merket losartan til mennesker, gjenfinnes ca 35 % / 43 % av radioaktiviteten i urin og 58 % / 50 % i fæces.

Pasientfaktorer

Plasmakonsentrasjonene av losartan og den aktive metabolitten hos eldre med hypertensjon er ikke vesentlig forskjellig fra plasmakonsentrasjonen hos unge med hypertensjon.

Hos kvinnelige pasienter med hypertensjon var plasmanivåene av losartan opp til 2 ganger så høye som hos mannlige pasienter med hypertensjon, mens det ikke var noen forskjell i plasmanivåene for den aktive metabolitten hos menn og kvinner.

Hos pasienter med mild til moderat alkoholindusert levercirrhose var plasmanivåene etter oral administrasjon av losartan og den aktive metabolitten henholdsvis 5 og 1,7 ganger høyere enn hos unge frivillige menn (se pkt. 4.2 og 4.4).

Plasmakonsentrasjonen av losartan endres ikke hos pasienter med kreatininclearance over 10 ml/min. Hos pasienter som behandles med hemodialyse, er AUC for losartan omtrent 2 ganger høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten er ikke endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter på hemodialyse.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes via hemodialyse.

Farmakokinetikk hos barn

Farmakokinetikken til losartan er undersøkt hos 50 barn med hypertensjon i alderen >1 måned til <16 år etter dosering med cirka 0,54 til 0,77 mg/kg losartan en gang daglig (gjennomsnittsdoser). Resultatene viste at den aktive metabolitten dannes fra losartan i alle aldersgruppene. Resultatene viste omtrent samme farmakokinetiske parametre av losartan etter oral administrasjon hos nyfødte og små barn, førskolebarn, barn i skolealder og ungdommer. De farmakokinetiske parametrene for metabolitten avvek i større grad mellom aldersgruppene. Når førskolebarn ble sammenliknet med ungdommer var forskjellene statistisk signifikante. Eksponering hos nyfødte/små barn var forholdsvis høy.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesielle farer for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell farmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensiale. Administrasjon av losartan i gjentatte dose-toksisitetsstudier induerte reduksjon i parametre for røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt), økt urea-N i serum og tilfeldige økninger i serumkreatinin, redusert hjertevekt (uten histologisk korrelasjon) og gastrointestinale endringer (lesjoner i mukøse membraner, sår, erosjoner, blødninger). Som for andre substanser som direkte påvirker renin-angiotensinsystemet, har losartan vist å indusere bivirkninger i sen føtal utvikling som resulterer i føtal død og misdannelser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Losartan Krka 12,5/50/100 mg

Tablettkjerne:

cellaktose (laktosemonohydrat og cellulosepulver)
pregelatinisert maissstivelse
maissstivelse
cellulose, mikrokrySTALLinsk
silika, kolloidal vannfri
magnesiumstearat.

Losartan Krka 12,5 mg

Filmdrasjering:

hypromellose,
talkum
propylenglykol
titandioksid (E171)
kinolingult (E104).

Losartan Krka 50/100 mg

Filmdrasjering:

hypromellose
talkum
propylenglykol
titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Polyetylen (HDPE)-beholder med forsegleet lukkeanordning av polypropylen

Losartan Krka 12,5 mg: Brukes innen 250 dager etter åpning av beholderen.
Losartan Krka 100 mg: Brukes innen 100 dager etter åpning av beholderen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/PVDC blisterpakninger av transparent folie, belagt med aluminiumsfolie, og eske)

Losartan Krka 12,5 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Losartan Krka 50 mg: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Losartan Krka 100 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Polyetylen (HDPE, hvit)-beholder med lukkeanordning av polypropylen. Polyetylen tørremiddelbeholder fylt med silikagel.

Losartan Krka 50 mg: 250 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Polyetylen (HDPE, hvit)-beholder med forseglet lukkeanordning av polypropylen.

Losartan Krka 12,5 mg: 250 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Losartan Krka 100 mg: 100 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
S-118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Losartan Krka 12,5 mg: 06-4603

Losartan Krka 50 mg: 05-3717

Losartan Krka 100 mg: 06-4605

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Losartan Krka 12,5/100 mg: 2007-05-15 / 2011-05-08

Losartan Krka 50 mg: 2006-09-12 / 2011-05-08

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Direktoratet for medisinske produkter <http://www.dmp.no>.