

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Losartan Teva 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 12,5 mg losartankalium tilsvarende 11,44 mg losartan.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 2,25 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite, runde, svakt buede filmdrasjerte tabletter, preget med "L" på ene siden og glatt på andre siden. Størrelsen på filmdrasjerte tabletter: omtrent 5 mm i diameter og 3 mm tykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

- Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne og hos barn og ungdom i alderen 6-18 år.
- Behandling av nyresykdom hos voksne pasienter med hypertensjon og type 2 diabetes mellitus med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag som en del av den antihypertensive behandlingen.
- 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 ejejsjonsfraksjon ≤ 40 %, være klinisk stabile og behandles med etablert behandlingsregime for kronisk hjertesvikt.
- Reduksjon i risikoen for slag hos hypertensive pasienter med hypertrofi i 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 én gang daglig for de fleste pasientene. Maksimal antihypertensiv effekt oppnås 3-6 uker etter oppstart av behandlingen. Noen pasienter kan ha ekstra fordel av å øke dosen til 100 mg én 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 2 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 minst én måned etter oppstart av behandlingen. Losartan kan gis både sammen med andre antihypertensive midler (f. eks. diuretika, kalsiumkanalblokkere, alfa- eller betablokkere og sentralstimulerende midler) og med insulin og andre vanlig brukte hypoglykemiske midler (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 maksimaldose på 150 mg én gang daglig) avhengig av hva pasienten tolererer.

Reduksjon i risiko for slag hos hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi 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 losartan til 100 mg én gang daglig avhengig av blodtrykksrespons.

Spesielle populasjoner

Bruk hos pasienter med intravaskulær volummangel

Hos pasienter med intravaskulær volummangel (f. eks. pasienter som behandles med diuretika i høye doser) 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 finnes ingen terapeutisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Losartan er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk 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 én gang daglig for pasienter > 20 til < 50 kg. I spesielle tilfeller kan dosen økes til maksimalt 50 mg én gang daglig. Dosen bør justeres i henhold til blodtrykksrespons.

Hos pasienter > 50 kg er vanlig dose 50 mg én gang daglig. I spesielle tilfeller kan dosen justeres til maksimalt 100 mg én 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 data for disse pasientgruppene.

Losartan anbefales ikke til barn med glomerulær filtrasjonshastighet < 30 ml/min/1,73m², da det ikke finnes tilgjengelige data (se pkt. 4.4).

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

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. 6.1.
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Samtidig bruk av Losartan 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-/væskeforstyrrelse

Symptomgivende hypotensjon, særlig etter første dose og etter doseøkning, kan forekomme hos pasienter med volum- og/eller natriummangel 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 for barn i alderen 6-18 år.

Elektrolyttforstyrrelser

Elektrolyttforstyrrelser er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og bør behandles. I en klinisk studie hos pasienter med type 2 diabetes med 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, spesielt hos pasienter med hjertesvikt og kreatininclearance mellom 30-50 ml/min.

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

Basert på 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. Det foreligger ingen terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Losartan må derfor ikke gis til pasienter med alvorlig 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 hjertesykdom eller preeksisterende nyredysfunksjon). 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 den eneste gjenværende nyren. Endringene i nyrefunksjonen kan være reversible hvis behandlingen avsluttes. Losartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i den eneste gjenværende nyren.

Bruk hos barn med nedsatt nyrefunksjon

Losartan anbefales ikke til barn med glomerulær filtrasjonshastighet $< 30\text{ml/min/1,73 m}^2$, da det ikke foreligger tilgjengelige data (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 tilstander (feber, dehydrering) som høyst sannsynlig vil 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 er ingen erfaring hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved å hemme 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 alvorlig nedsatt nyrefunksjon, hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV) eller pasienter med hjertesvikt og symptomgivende livstruende hjertearytmier. Losartan skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientgruppene. Kombinasjonen av losartan og betablokker bør brukes med forsiktighet (se pkt. 5.1).

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

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 blokada 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.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (total lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Graviditet

Losartan bør ikke igangsettes under 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 hemmere av angiotensinkonverterende enzym, er losartan og andre angiotensinantagonister tilsynelatende mindre effektiv når det gjelder senkning av blodtrykket hos svarte enn hos ikke-svarte. Dette skyldes sannsynligvis høyere prevalens av tilstander med lave reninnivåer hos svarte hypertensive pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive midler kan øke den hypotensive virkningen av losartan. 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 (hemmer av CYP2C9) reduserer eksponeringen overfor den aktive metabolitten med om lag 50 %. Det ble funnet at samtidig behandling med losartan og rifampicin (induktorer av metabolismeenzymer) ga 40 % reduksjon i plasmakonsentrasjonen til den aktive metabolitten. Klinisk relevans av denne effekten er ukjent. Det ble ikke funnet forskjell i eksponering ved samtidig behandling med fluvastatin (svak hemmer av CYP2C9).

Som for andre legemidler som blokkerer angiotensin II eller dets virkninger, kan samtidig bruk av andre legemidler med kaliumretenderende effekt (f.eks. kaliumsparende diuretika: amilorid, triamteren, spironolakton) eller som kan øke kaliumnivåene (f. eks. heparin og legemidler som inneholder trimetoprim), føre til at kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, gir økt serumkalium. Samtidig medisinerer er ikke anbefalt.

Reversibel økning 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 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 ved 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 preeksisterende nyredysfunksjon. Kombinasjonen bør gis

med forsiktighet, særlig hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og kontroll av nyrefunksjonen bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og deretter regelmessig.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokada 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), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av losartan er ikke anbefalt under første trimester av graviditeten (se pkt. 4.4). Bruk av losartan er kontraindisert under andre og tredje trimester av graviditeten (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 graviditeten er ikke entydige, men en liten risikoøkning kan ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med angiotensin II-reseptorantagonister, men det kan likevel være en tilsvarende risiko for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med angiotensin II-reseptorantagonister anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide settes 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 angiotensin II-reseptorantagonister i løpet av andre og tredje trimester er kjent for å indusere human føtotoksisitet (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 graviditeten.

Spedbarn til mødre som har tatt losartan bør observeres nøye for hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Det er ingen informasjon tilgjengelig vedrørende bruk av losartan ved amming, og losartan anbefales derfor ikke. Alternativ behandling med en bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller premature spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid huske på at svimmelhet eller søvnighet i enkelte tilfeller kan forekomme ved antihypertensiv behandling. Dette gjelder særlig ved behandlingsstart og ved doseøkning.

4.8 Bivirkninger

Losartan har blitt evaluert i følgende kliniske studier:

- i en kontrollert klinisk studie hos > 3000 voksne pasienter i alderen 18 år og eldre med essensiell hypertensjon
- i en kontrollert klinisk studie hos 177 hypertensive pediatriske pasienter i alderen 6 til 16 år
- i 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)
- i en kontrollert klinisk studie hos > 1500 pasienter med type 2 diabetes i alderen 31 år og eldre med proteinuri (se RENAAL-studien, pkt. 5.1).

I disse kliniske studiene var svimmelhet den mest vanlige bivirkningen.

Frekvensen av bivirkninger listet opp nedenfor er definert som følger:
 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 utifra tilgjengelige data).

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

Bivirkninger	Frekvensen av bivirkninger etter indikasjon				Annet
	Hypertensjon	Hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi	Kronisk hjertesvikt	Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom	Etter markedsføring
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					
anemi			vanlige		ikke kjent
trombocytopeni					ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet					
hypersensitivitetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner, angioødem*, vaskulitt**					sjeldne
Psykiatriske lidelser					
depresjon					ikke kjent
Nevrologiske sykdommer					
svimmelhet	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	
søvnighet	mindre vanlige				
hodepine	mindre vanlige		mindre vanlige		
søvnforstyrrelser	mindre vanlige				
parestesier			sjeldne		
migrene					ikke kjent
dysgeusi					ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint					
vertigo	vanlige	vanlige			
tinnitus					ikke kjent
Hjertesykdommer					
Palpitasjoner	mindre vanlige				

angina pectoris	mindre vanlige				
synkope			sjeldne		
atrieflimmer			sjeldne		
cerebrovaskulær hendelse			sjeldne		
Karsykdommer					
(ortostatisk) hypotensjon (inkl. doserelaterte ortostatiske effekter)	mindre vanlige		vanlige	vanlige	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					
dyspné			mindre vanlige		
hoste			mindre vanlige		ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer					
Abdominale smerter	mindre vanlige				
forstoppelse	mindre vanlige				
diaré			mindre vanlige		ikke kjent
kvalme			mindre vanlige		
oppkast			mindre vanlige		
Sykdommer i lever og galleveier					
pankreatitt					ikke kjent
hepatitt					sjeldne
unormal leverfunksjon					ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer					
urtikaria			mindre vanlige		ikke kjent
pruritus			mindre vanlige		ikke kjent
utslett	mindre vanlige		mindre vanlige		ikke kjent
fotosensitivitet					ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					
myalgi					ikke kjent
artralgi					ikke kjent
rhabdomyolyse					ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier					
nedsatt nyrefunksjon			vanlige		
nyresvikt			vanlige		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					
erekttil dysfunksjon / impotens					ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet					
asteni	mindre vanlige	vanlige	mindre vanlige	vanlige	

fatigue	mindre vanlige	vanlige	mindre vanlige	vanlige	
ødem	mindre vanlige				
generell uvelhet					ikke kjent
Undersøkelser					
hyperkalemi	vanlige		vanlige †	vanlige ‡	
økt alanin aminotransferase (ALAT) §	sjeldne				
økning i blodurea, serumkreatinin og serumkalium			vanlige		
hyponatremi					ikke kjent
hypoglykemi				vanlige	

* Inkludert hevelse i larynx, glottis, ansikt, lepper, pharynx og/eller tunge (som fører til luftveisobstruksjon). Hos noen av disse pasientene er angioødem rapportert tidligere i forbindelse med administrasjon av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere.

** Inkludert Henoch-Schönlein purpura

|| Særlig hos pasienter med intravaskulær volummangel, f.eks. pasienter med alvorlig hjertefeil eller som er under behandling med høye doser av diuretika

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

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

§ Gikk vanligvis tilbake ved seponering

Følgende bivirkninger forekom oftere hos pasienter som fikk losartan enn hos pasienter som fikk placebo: ryggsmertor, urinveisinfeksjoner og influensalignende symptomer.

Sykdommer i nyre og urinveier

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

Pediatrik populasjon

Bivirkningsprofilen hos barn synes å være lik bivirkningsprofilen hos voksne. Data hos barn 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Forgiftningssymptomer

Det er begrenset mengde data tilgjengelig vedrørende overdose hos mennesker. De mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan forekomme fra parasympatisk (vagal) stimulering.

Behandling av forgiftninger

Hvis symptomatisk hypotensjon skulle forekomme bør tilleggsbehandling settes i gang. 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 ved behov.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Losartan er en syntetisk oral angiotensin II-reseptor (type AT1) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, er det primære, aktive hormonet i renin-angiotensinsystemet og en avgjørende faktor i patofysiologien ved hypertensjon. Angiotensin II bindes til AT1-reseptoren som finnes i mange vev (f.eks. vaskulær glatt muskulatur, binyre, nyrer og hjertet), 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 den farmakologisk aktive karboksylsyremetabolitten 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 bryter ned bradykinin, noe som betyr at det ikke er en økning i uønskede bradykininmedierte effekter.

Ved behandling med losartan fjernes den negative responsen fra angiotensin II på reninsekresjonen, noe som fører til økt plasmareninaktivitet (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 blokkering av angiotensin II-reseptoren. Etter avsluttet behandling med losartan falt PRA- og angiotensin II-verdiene til utgangsnivået innen tre dager.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Hypertensjonsstudier

Dosering med losartan én 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, sammenlignet med 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 gir ikke et raskt og voldsomt tilbakefall ("rebound"-effekt) av blodtrykksøkning. Losartan hadde ingen klinisk signifikant effekt på hjertefrekvensen 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, trippelblindet, aktivt kontrollert studie med 9193 hypertensive pasienter i alderen 55 til 80 år med EKG-dokumentert venstre ventrikkelhypertrofi. Pasientene ble randomisert til 50 mg losartan én gang daglig eller 50 mg atenolol én gang daglig. Dersom ønsket blodtrykk (< 140/90 mmHg) ikke ble nådd, ble det først gitt tillegg av hydroklortiazid (12,5 mg). Ved behov ble dosen av losartan eller atenolol deretter økt til 100 mg én gang daglig. Andre antihypertensiva, med unntak av ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister eller betablokkere, ble lagt til ved behov for å oppnå målblodtrykket.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år.

Det primære sammensatte endepunktet var kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, målt som reduksjon i kombinert forekomst av kardiovaskulær død, slag og hjerteinfarkt. Blodtrykket ble signifikant senket til samme nivå i de to gruppene. Behandling med losartan resulterte i 13,0 % risikoreduksjon ($p=0,021$ 95 % konfidensintervall 0,77-0,98) sammenlignet med atenolol for pasienter som oppnådde det primære sammensatte endepunktet. Dette skyldtes hovedsakelig en reduksjon i forekomsten av slag. Behandling med losartan reduserte risikoen for slag med 25 % sammenlignet med atenolol ($p=0,001$ 95 % konfidensintervall 0,63-0,89). Det var ingen signifikant forskjell i andelen kardiovaskulær død og hjerteinfarkt mellom de to 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 ventrikkelhypertrofi.

RENAAL-studien

"Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan" (RENAAL)-studien, var en kontrollert klinisk studie utført hos 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 nefrobeskyttende effekt av losartankalium utover fordelene med å senke blodtrykket.

Pasienter med proteinuri og serumkreatinin på 1,3-3,0 mg/dl og som fikk konvensjonell antihypertensiv behandling uten ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister, ble randomisert til 50 mg losartan mg én gang daglig eller placebo. Ved behov ble losartan titrert for å oppnå blodstrykksrespons.

Klinisk utprøver fikk beskjed om å titrere studiemedisinen til 100 mg daglig ved behov. 72 % av pasientene fikk 100 mg daglig mesteparten av tiden. I begge gruppene var andre antihypertensive midler (diuretika, kalsiumantagonister, alfa- eller betablokkere og sentralstimulerende midler) tillat som tilleggsbehandling 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 doubling av serumkreatinin, nyresvikt i slutfasen (behov for dialyse eller transplantasjon) eller død.

Resultatene viste at behandling med losartan (327 tilfeller) sammenlignet med placebo (359 tilfeller) førte til 16,1 % risikoreduksjon ($p=0,022$) hos 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 doubling av serumkreatinin ($p=0,006$), 28,6 % risikoreduksjon i nyresvikt i slutfasen ($p=0,002$), 19,9 % risikoreduksjon i nyresvikt i slutfasen eller død ($p=0,009$), og 21,0 % risikoreduksjon i doubling av serumkreatinin eller nyresvikt i slutfasen ($p=0,01$).

Antall dødsfall uansett årsak var ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene.

I denne studien ble 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 utført hos 3834 pasienter fra hele verden i alderen 18 til 98 år med hjertesvikt (NYHA klasse II-IV), som var intolerante overfor behandling med ACE-hemmere. Pasientene ble randomisert til 50 mg losartan én gang daglig eller 150 mg losartan og fikk samtidig konvensjonell behandling uten ACE-hemmere.

Pasientene ble fulgt i over 4 år (median 4,7 år). Det primære endepunktet i studien var et sammensatt endepunkt av død uansett årsak eller sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt.

Resultatene viste at behandling med 150 mg losartan (828 hendelser) sammenlignet med 50 mg losartan (889 hendelser) resulterte i en 10,1 % risikoreduksjon ($p = 0,027$ 95 % konfidensintervall 0,82-0,99) hos pasienter som nådde det primære sammensatte endepunktet. Dette skyldtes hovedsakelig en reduksjon i forekomsten av sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt. Behandling med 150 mg losartan reduserte risikoen for sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt med 13,5 % sammenlignet med 50 mg losartan ($p = 0,025$ 95 % konfidensintervall 0,76-0,98). Raten for død uansett årsak var ikke signifikant forskjellig mellom behandlingsgruppene. Nedsatt nyrefunksjon, hypotensjon og hyperkalemi var mer vanlig i 150 mg gruppen enn i 50 mg gruppen, men disse bivirkningene førte ikke til signifikant høyere behandlingsseponering i 150 mg gruppen.

ELITE I- og ELITE-II studien

I den 48 uker lange ELITE-studien hos 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. Det primære endepunktet i studien var vedvarende endring i nyrefunksjonen. Observasjonen i ELITE-studien om at losartan reduserte mortalitetsrisikoen sammenlignet med kaptopril, ble ikke bekreftet i den påfølgende ELITE II-studien, som beskrives under.

I ELITE II-studien ble 50 mg losartan én gang daglig (startdose 12,5 mg, økning til 25 mg og deretter til 50 mg én gang daglig) sammenlignet med 50 mg kaptopril tre ganger daglig (startdose 12,5 mg, økning til 25 mg og deretter til 50 mg tre ganger daglig). Det primære endepunktet i denne prospektive studien var mortalitet uansett årsak.

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

Økt mortalitet ble sett i ELITE II i en liten undergruppe (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.

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon hos barn

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 glomerulær filtrasjonshastighet > 30 ml/min/1,73m². 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 én gang daglig til et lavere diastolisk blodtrykk som var doseavhengig.

Samlet sett var det en dose-respons. Dose-respons-forholdet ble svært tydelig i lavdosegruppen sammenlignet med mellomdosegruppen (periode I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), men var mindre når man sammenlignet 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 sammenlignet med placebo var størst i mellomdosegruppen (6,70 mmHg i mellomdosegruppen

vs. 5,38 mmHg i høydosegruppen). Økningen i diastolisk blodtrykk 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 barn med høyt blodtrykk (n=60) og normalt blodtrykk (n=246) med proteinuri ble effekten av losartan undersøkt i en 12 ukers placebo og aktivt kontrollert (amlodipin) klinisk studie. Proteinuri ble definert som urin med protein/kreatin forhold på $\geq 0,3$. Pasienter med hypertensjon (i alderen 6 til 18 år) ble randomisert til å ta enten losartan (n=30) eller amlodipin (n=30). Pasienter med normalt blodtrykk (i alderen 1 til 18 år) ble randomisert enten til å ta losartan (n=122) eller placebo (n=124). Losartan ble gitt i doser fra 0,7 mg/kg til 1,4 mg/kg (opptil maksimumsdose på 100 mg daglig). Amlodipin ble gitt i doser fra 0,05 mg/kg til 0,2 mg/kg (opptil maksimumsdose på 5 mg daglig).

Samlet sett etter 12 uker med behandling opplevde pasienter som tok losartan en statistisk signifikant reduksjon i proteinuri fra utgangsnivået på 36 % versus 1 % økning i placebo/amlodipingruppen ($p \leq 0,001$). Pasienter med høyt blodtrykk som tok losartan opplevde en statistisk signifikant reduksjon i proteinuri fra utgangsnivået på -41,5 % (95 % KI -29,9; -5,1) versus +2,4 % (95 % KI -22,2; 14,1) i amlodipingruppen. Nedgangen i både systolisk blodtrykk og diastolisk blodtrykk var større i losartangruppen (-5,5/-3,8 mmHg) enn i amlodipingruppen (-0,1/+0,8 mmHg). Hos barn med normalt blodtrykk ble en liten nedgang i blodtrykket observert i losartangruppen (-3,7/-3,4 mmHg) sammenlignet med placebo. Ingen signifikant sammenheng mellom nedgangen i proteinuri og blodtrykk ble notert. Likevel er det mulig at reduksjonen i blodtrykket delvis var ansvarlig for reduksjonen i proteinuri i losartangruppen.

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 senkning av proteinuri uten vesentlig endring i glomerulær filtrasjonsrate (GFR) i løpet av de 3 årene. For pasienter med normalt blodtrykk (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 overgå) 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

Losartan absorberes godt etter oral administrering og gjennomgår førstepassasjemetabolisme. Det dannes en aktiv karboksylsyremetabolitt og andre inaktive metabolitter. Den systemiske biotilgjengeligheten av losartan er ca. 33 %. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon for losartan og den aktive metabolitten nås etter henholdsvis 1 time og 3-4 timer.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen for både losartan og den aktive metabolitten er ≥ 99 %, primært til albumin. Distribusjonsvolumet for losartan er 34 liter.

Biotransformasjon

Omtrent 14 % av intravenøst eller oralt tilført losartan omdannes til den aktive metabolitten. Etter oral og intravenøs administrering av ^{14}C -merket losartankalium ble den sirkulerende radioaktiviteten i plasma primært sporet fra losartan og den aktive metabolitten. Minimal omdanning av losartan til den aktive metabolitten ble sett hos omtrent én prosent av de undersøkte personene.

I tillegg til den aktive metabolitten dannes det inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Plasmaclearance av losartan og den aktive metabolitten er henholdsvis ca. 600 ml/min og 50 ml/min. Renalclearance 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 urinen og ca. 6 % av dosen utskilles i urinen som aktiv metabolitt. Farmakokinetikken til losartan og den aktive metabolitten er lineær ved orale doser av losartankalium opp til 200 mg.

Etter oral administrering avtar plasmakonsentrasjonen både for losartan og metabolitten polyeksponensielt, med en terminal halveringstid på henholdsvis 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering av 100 mg én gang daglig akkumuleres verken losartan eller den aktive metabolitten signifikant i plasma.

Utskillelse både via galle og urin bidrar til eliminasjonen av losartan og metabolitter. Etter en oral dose/intravenøs injeksjon av ^{14}C -merket losartan hos mennesker, ble ca. 35 % / 43 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 58 % / 50 % i feces.

Spesielle populasjoner

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

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

Hos pasienter med mild til moderat alkoholindusert levercirrhose var plasmanivået 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 ved hemodialyse.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til losartan er undersøkt hos 50 barn med hypertensjon i alderen > 1 måned til < 16 år etter dosering med ca. 0,54 til 0,77 mg/kg losartan én gang daglig (gjennomsnittsdoser).

Resultatene viste at den aktive metabolitten dannes fra losartan i alle aldersgrupper. Resultatene viste omtrent samme farmakokinetiske parametre av losartan etter oral administrering 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 sammenlignet med ungdommer var forskjellene statistisk signifikante. Eksponering hos nyfødte/små barn var sammenlignbart høy.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell farmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensiale. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering induserte administrering av losartan en reduksjon i parametre for røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt), økt urea-N i serum og tilfeldige økninger i serumkreatinin, en 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 sent i fosterutviklingen noe som resulterer i fosterdød og misdannelser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)

Pregelatinisert stivelse (mais)

Magnesiumstearat (E470b)

Drasjering

Polyvinylalkohol

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning: 3 år

HDPE-boks: 3 år

Holdbarhet etter første åpning av boksen

HDPE-boks: 6 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

PVC/PVdC/Al blisterbrett eller PVC/PE/PVdC/Al blisterbrett

Oppbevares ved høyst 25 °C.

OPA/Alu/PVC/Al blisterbrett

HDPE-boks

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC/Al blisterbrett

PVC/PE/PVdC/Al blisterbrett

OPA/Alu/PVC/Al blisterbrett

Hvit, ugjennomsiktig høytetthets polyetylen (HDPE)-tablettboks med hvitt, ugjennomsiktig skrulokk av polypropylen (PP), med forsegling (TE) eller seniorvennlig forsegling (TE/SF), og tørkemiddel.

Blisterpakninger:

Pakningsstørrelser: 7, 21, 28, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter i hvite ugjennomsiktige

PVC/PVdC/Al blisterbrett eller i hvite ugjennomsiktige PVC/PE/PVdC/Al blisterbrett eller i

OPA/Alu/PVC/Al blisterbrett.

HDPE-bokser:

Pakningsstørrelser: 30, 100 og 250 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-8930

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

04.03.2014 / 30.08.2018

10. OPPDATERINGSDATO

21.07.2021