

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losartan Medical Valley 12,5 mg filmdragerade tabletter
Losartan Medical Valley 50 mg filmdragerade tabletter
Losartan Medical Valley 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Losartan Medical Valley 12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg av den aktiva substansen losartankalium.
Losartan Medical Valley 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg av den aktiva substansen losartankalium.
Losartan Medical Valley 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg av den aktiva substansen losartankalium.

Hjälpämne med känd effekt:

En Losartan Medical Valley 12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 25,27 mg laktos (som laktosmonohydrat).
En Losartan Medical Valley 50 mg filmdragerad tablett innehåller 25,50 mg laktos (som laktosmonohydrat).
En Losartan Medical Valley 100 mg filmdragerad tablett innehåller 51,00 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.
12,5 mg tablett: Runda, blå, filmdragerade tabletter.
50 mg tablett: Runda, vita, filmdragerade tabletter.
100 mg tablett: Runda, vita, filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna samt barn och ungdomar i åldern 6-18 år.
- Behandling av njursjukdom hos vuxna patienter med hypertoni och typ 2-diabetes mellitus med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag som del i en blodtryckssänkande behandling (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).
- Behandling av kronisk hjärtsvikthos hos vuxna patienter när behandling med ACE (angiotensin-converting enzyme)-hämmare inte är lämpligt på grund av biverkningar, *särskilt hosta*, eller kontraindikation. Patienter med hjärtsvikt som uppnått tillfredsställande effekt med en ACE-hämmare bör inte byta behandling till losartan. Patienterna ska ha en ejektionsfraktion $\leq 40\%$ och ska vara kliniskt stabila och stå på en etablerad behandlingsregim för kronisk hjärtsvikt vid insättandet.

- För att minska risken för stroke hos vuxna patienter med hypertoni och vänsterkammarmhypertrofi, dokumenterad genom EKG (se avsnitt 5.1: LIFE-studien, Etniskt ursprung).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Vanlig start- och underhållsdos är 50 mg en gång dagligen för de flesta patienter. Maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 3-6 veckor efter påbörjad behandling. Hos vissa patienter kan ytterligare blodtryckssänkning erhållas genom att öka dosen till 100 mg en gång dagligen (på morgonen). Losartan Medical Valley kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel, särskilt med diuretika (t ex hydroklortiazid) (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes mellitus och proteinuri $\geq 0,5$ g/dag

Vanlig startdos är 50 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 100 mg en gång dagligen baserat på blodtryckssvar en månad efter påbörjad behandling och därefter. Losartan Medical Valley kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (t ex diuretika, kalciumflödeshämmare, alfa- eller betablockare och centralt verkande läkemedel) (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1) såväl som insulin och andra vanligen använda hypoglykemiska läkemedel (t ex sulfonureider, glitazoner och glukosidashämmare).

Hjärtsvikt

Vanlig startdos hos patienter med hjärtsvikt är 12,5 mg losartan en gång dagligen. Dostitrering sker vanligtvis med en veckas intervall (dvs 12,5 mg dagligen, 25 mg dagligen, 50 mg dagligen, 100 mg dagligen upp till en maximal dos av 150 mg en gång dagligen) med ledning av vad patienten tolererar.

För att minska risk för stroke hos patienter med hypertoni och vänsterkammarmhypertrofi, dokumenterad genom EKG

Vanlig startdos är 50 mg Losartan Medical Valley en gång dagligen. Baserat på blodtryckssvar rekommenderas tillägg av en låg dos hydroklortiazid och/eller en ökning av Losartan Medical Valley till 100 mg en gång dagligen.

Särskilda patientgrupper

Patienter med minskad blodvolym

Hos patienter med minskad blodvolym (dvs hos patienter som behandlas med hög dos diuretika) bör en lägre startdos på 25 mg en gång dagligen övervägas (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njursjukdom och patienter i hemodialys

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som genomgår hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En lägre dos bör övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan är därför kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

6 månader – yngre än 6 år

Säkerhet och effekt för losartan hos barn i åldern 6 månader till 6 år har ännu inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2 men inga doseringsrekommendationer kan ges.

6 år till 18 år

Till patienter som kan svälja tabletter, är den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen hos patienter som väger >20 till <50 kg. I speciella fall kan dosen ökas till maximalt 50 mg en gång dagligen. Dosen ska justeras i enlighet med blodtryckssvar.

Hos patienter som väger >50 kg är startdosen 50 mg en gång dagligen. I speciella fall kan dosen ökas till maximalt 100 mg en gång dagligen. Doser över 1,4 mg/kg (eller över 100 mg) dagligen har inte studerats hos barn.

Losartan rekommenderas inte för användning till barn under 6 års ålder, då data för denna patientgrupp är begränsade.

Losartan rekommenderas inte till barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m² då det inte finns tillgängliga data (se även avsnitt 4.4).

Losartan rekommenderas inte heller till barn med nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.4).

Äldre

Även om en inledande behandling med 25 mg kan övervägas hos patienter över 75 år, är dosjustering vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

Administreringssätt

Losartan-tabletter ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten.

Losartan Medical Valley kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 4.4 och 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av Losartan Medical Valley och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Angioödem. Patienter med angioödem i anamnesen (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) bör följas noggrant (se avsnitt 4.8).

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive losartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med losartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Hypotoni vid elektrolyt-/vätskerubbningar

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen eller vid dosökning, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller saltbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Losartan Medical Valley påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras eller startdosen sänkas (se avsnitt 4.2). Detta gäller även barn i åldrarna 6 till 18 år.

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanliga hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och bör åtgärdas. I en klinisk studie utförd på patienter med typ 2-diabetes och nefropati, var förekomsten av hyperkalemi högre i losartan-gruppen jämfört med placebogrupperna (se avsnitt 4.8).

Plasmakoncentrationer av kalium såväl som kreatininclearance bör följas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance mellan 30-50 ml/min.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum (t ex läkemedel som innehåller trimetoprim) tillsammans med losartan rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetisk data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör en lägre dos övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan ska därför inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). Losartan rekommenderas inte till barn med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Som en följd av hämningen av renin-angiotensinsystemet, har förändringar av njurfunktionen inklusive njursvikt rapporterats (framför allt hos patienter vars njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökning av S-urea och S-kreatinin rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla vid utsättande av behandlingen. Losartan bör användas med försiktighet hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.

Användning hos barn med nedsatt njurfunktion

Losartan rekommenderas inte till barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m² då inga data finns tillgängliga (se även avsnitt 4.2).

Då njurfunktionen kan försämrats bör den följas regelbundet under behandling med losartan. Detta gäller särskilt då losartan ges samtidigt med andra tillstånd (feber, dehydrering) som kan försämma njurfunktionen.

Samtidig användning av losartan och ACE-hämmare har visats kunna försämma njurfunktionen. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med losartan rekommenderas därför inte.

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en överdriven blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom.

Hjärtsvikt

Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan nedsatt njurfunktion, finns det (som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet) en risk för allvarlig arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion. Den terapeutiska erfarenhet av losartan hos patienter med hjärtsvikt och samtidig kraftigt nedsatt njurfunktion, hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass IV), såväl som hos patienter med hjärtsvikt och symtomatisk livshotande hjärtarytmi är otillräcklig. Kombinationen med losartan och β -blockare bör användas med försiktighet (se avsnitt 5.1).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Graviditet

Behandling losartan ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med losartan anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Övrigt

Liksom för ACE-hämmare verkar losartan och andra angiotensinantagonister inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninnivå hos den svarta hypertensiva populationen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av losartan. Samtidig användning med andra ämnen som kan inducera blodtryckssänkning som biverkan (som tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen och amifostin) kan öka risken för blodtryckssänkning.

Losartan metaboliseras huvudsakligen genom cytokrom P450 (CYP) 2C9 till den aktiva karboxisyrametaboliten. I en klinisk studie fann man att flukonazol (hämmare av CYP2C9) minskar exponeringen för den aktiva metaboliten med omkring 50%. Man såg att samtidig behandling med losartan och rifampicin (inducerare av metabolismenzymer) gav en 40%-ig sänkning av plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten. Den kliniska relevansen av dessa effekter är inte känd. Inga skillnader i exponering sågs vid samtidig behandling med fluvastatin (svag hämmare av CYP2C9).

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II-systemet eller dess effekter kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t ex kaliumsparande diuretika: amilorid, triamteren, spironolakton) eller som kan öka kaliumhalterna (t ex heparin, läkemedel som innehåller trimetoprim), kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium, leda till en ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig behandling rekommenderas inte.

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Mycket sällsynta fall har även rapporterats för angiotensin II-receptorantagonister. Kombinationen av litium och losartan bör användas med försiktighet. Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas att litiumnivån i serum följs vid samtidig behandling.

När angiotensin II-antagonister administreras samtidigt med NSAID (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser och icke-selektiva NSAID), kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister eller diuretika tillsammans med NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Grapefruktjuice innehåller komponenter som hämmar CYP450-enzymerna och kan minska koncentrationen av den aktiva metaboliten av losartan, vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt. Intag av grapefruktjuice ska undvikas under tiden man tar losartan tabletter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Losartan bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Losartan är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister (AIIRA) men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med (AIIRA) anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet.

Vid konstaterad graviditet bör behandling med (AIIRA) avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med (AIIRA) under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för losartan förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt losartan bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Uppgift saknas huruvida losartan utsöndras i bröstmjolk hos människa. Losartan utsöndras dock i bröstmjolk hos digivande råttor. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det ammande barnet, är losartan kontraindicerat vid amning

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och sömnhet tillfälligt kan förekomma vid blodtryckssänkande behandling, speciellt vid påbörjad behandling eller vid dosökning.

4.8 Biverkningar

Losartan har utvärderats i kliniska studier enligt följande:

- I en kontrollerad klinisk studie på > 3 000 vuxna patienter, 18 år eller äldre med essentiell hypertoni
- I en kontrollerad klinisk studie på 177 barn med hypertoni i åldern 6 till 16 år
- I en kontrollerad klinisk studie på > 9 000 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med vänsterkammarhypertrofi (se LIFE-studien, avsnitt 5.1)
- I en kontrollerad klinisk studie på > 7 700 vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt (se ELITE I, ELITE II och HEAAL studien, avsnitt 5.1)
- I en kontrollerad klinisk studie på > 1 500 patienter 31 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus och proteinuri (se RENAAL-studien, avsnitt 5.1)

I dessa kliniska studier var den vanligast förekommande biverkningen yrsel.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande indelning: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), okänd (kan inte uppskattas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningsfrekvens identifierad från placebokontrollerade kliniska studier samt erfarenhet efter godkännande

Biverkning	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
	Hypertoni	Hypertensiva patienter med vänsterkammarhypertrofi	Kronisk hjärtsvikt	Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom	Uppföljning efter godkännandet
Blodet och lymfsystemet					
Anemi			vanliga		ingen känd frekvens
Trombocytopeni					ingen känd frekvens
Immunsystemet					
Överkänslighet, anafylaktiska reaktioner, angioödem*, vaskuli**					sällsynta
Psykiska störningar					
Depression					ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet					
Yrsel	vanliga	vanliga	vanliga	vanliga	

Biverkning	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
	Hypertoni	Hypertensiva patienter med vänsterkammarmhypertrofi	Kronisk hjärtsvikt	Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom	Uppföljning efter godkännandet
Somnolens	mindre vanliga				
Huvudvärk	mindre vanliga		mindre vanliga		
Sömnstörningar	mindre vanliga				
Parestesier			sällsynta		
Migrän					ingen känd frekvens
Dysgeusi					ingen känd frekvens
Öron och balansorgan					
Vertigo	vanliga	vanliga			
Tinnitus					ingen känd frekvens
Hjärtat					
Palpitationer	mindre vanliga				
Angina pectoris	mindre vanliga				
Synkope			sällsynta		
Förmaksflimmer			sällsynta		
Cerebrovaskulär händelse			sällsynta		
Blodkärl					
(ortostatisk) hypotoni (inkluderande dosrelaterade ortostatiska effekter) ^{II}	mindre vanliga		vanliga	vanliga	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					
Dyspné			mindre vanliga		
Hosta			mindre vanliga		ingen känd frekvens
Magtarmkanalen					
Buksmärtor	mindre vanliga				
Förstoppning	mindre vanliga				
Diarré			mindre vanliga		ingen känd frekvens
Illamående			mindre vanliga		
Kräkningar			mindre vanliga		
Intestinalt angioödem					sällsynta
Lever och gallvägar					
Pankreatit					ingen känd frekvens
Hepatit					sällsynta
Onormal leverfunktion					ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad					
Urtikaria			mindre vanliga		ingen känd frekvens

Biverkning	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
	Hypertoni	Hypertensiva patienter med vänsterkammahypertrofi	Kronisk hjärtsvikt	Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom	Uppföljning efter godkännandet
Pruritus			mindre vanliga		ingen känd frekvens
Utslag	mindre vanliga		mindre vanliga		ingen känd frekvens
Ljuskänslighet					ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
Myalgi					ingen känd frekvens
Artralgi					ingen känd frekvens
Rabdomyolys					ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar					
Nedsatt njurfunktion			vanliga		
Njursvikt			vanliga		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					
Erektile dysfunktion/impotens					ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
Asteni	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
Trötthet	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
Ödem	mindre vanliga				
Sjukdomskänsla					ingen känd frekvens
Undersökningar					
Hyperkalemi	vanliga		mindre vanliga [†]	vanliga [‡]	
Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) [§]	sällsynta				
Förhöjda värden av urea i blodet, serumkreatinin och serumkalium			vanliga		
Hyponatremi					ingen känd frekvens
Hypoglykemi				vanliga	

*Inkluderande svullnad av larynx, glottis, ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (orsakande luftvägsobstruktion), vissa av patienterna som upplevde angioödem hade tidigare haft denna biverkning vid behandling med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare.

** Inkluderande Henoch-Schönleins purpura.

‡Särskilt hos patienter med minskad blodvolym t ex patienter med svår hjärtsvikt eller kraftigt diuretikabehandlade patienter.

†Vanliga hos patienter som fick 150 mg losartan istället för 50 mg losartan.

§I en klinisk studie på patienter med typ 2-diabetes och nefropati utvecklades hyperkalemi >5,5 mmol/l hos 9,9% av patienterna som behandlades med losartantabletter och hos 3,4% av patienterna som behandlades med placebo.

§Vanligen reversibla efter utsättande.

Följande biverkningar förekom oftare hos patienter som fick losartan än hos patienter som fick placebo (frekvens ingen känd frekvens): ryggvärk, urinvägsinfektion, influensaliknande symtom.

Njurar och urinvägar

Som en följd av att man hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har förändringar i njurfunktionen inklusive njursvikt rapporterats hos riskpatienter, dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla efter utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen hos barn liknar biverkningsprofilen hos vuxna patienter.

Data på barn är begränsade.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom vid toxicitet

Det finns begränsade data angående överdosering hos människor. De troligaste tecknen på överdosering är hypotoni och takykardi. Bradykardi skulle kunna inträffa från parasympatisk (vagal) stimulering.

Behandling vid toxicitet

Om symptomatisk hypoteni skulle inträffa, ska stödjande behandling påbörjas.

Åtgärder som bör vidtas beror på tiden från intag samt symtomens svårighetsgrad. Stabilisering av cirkulationen bör ges prioritet. Efter peroralt intag är behandling med en avvägd dos aktivt kol indicerad. Efteråt bör en noggrann uppföljning av vitala parametrar genomföras. Vitala parametrar bör korrigeras om nödvändigt.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, ATC-kod: C09CA01.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Losartan är en syntetisk peroral angiotensin II-receptorantagonist (typ AT₁). Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primärt aktiva hormonet hos renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertension. Angiotensin II binder till AT₁-receptorn i olika vävnader (t ex vaskulär glatt muskulatur, binjurar, njurar och hjärtat) och ger upphov till flera viktiga fysiologiska effekter, inkluderande vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar även proliferation i glatt muskulatur.

Losartan blockerar selektivt AT₁-receptorn. *In vitro* och *in vivo* blockerar losartan och dess farmakologiskt aktiva karboxylsyrametabolit E-3174 alla fysiologiskt kända effekter av angiotensin II oavsett ursprung eller syntesväg.

Losartan har ingen agonistaktivitet och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för hjärt-kärlfunktion. Losartan hämmar inte heller ACE (kinas II), det enzym som bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av oönskade bradykininmedierade effekter.

Under behandling med losartan resulterade avlägsnande av angiotensin II:s negativa återkoppling av reninfrisättning i ökad plasma-renin aktivitet (PRA). Ökning av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa ökningsbibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II receptorblockad. Efter utsättning av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivåer till dess utgångsvärden inom 3 dagar.

Både losartan och dess huvudsakliga aktiva metabolit har en större affinitet till AT₁-receptorn än till AT₂-receptorn. Den aktiva metaboliten är 10 till 40 gånger mer aktiv än losartan baserat på viktförhållandet.

I en studie som specifikt utformats för att bedöma förekomsten av hosta hos patienter som behandlats med losartan jämfört med patienter som behandlats med ACE-hämmare, var förekomsten av rapporterad hosta liknande hos patienter som fick losartan eller hydroklortiazid och signifikant lägre än hos patienter som behandlats med en ACE-hämmare. I en övergripande analys av 16 dubbelblinda kliniska studier på 4 131 patienter, var dessutom förekomsten av spontant rapporterad hosta hos patienter behandlade med losartan liknande (3,1%) som för patienter behandlade med placebo (2,6%) eller hydroklortiazid (4,1%), medan förekomsten med ACE-hämmare var 8,8%.

Administrering av losartankalium till icke-diabetes patienter med hypertension och proteinuri minskar signifikant proteinuri, fraktionell utsöndring av albumin och IgG. Losartan upprätthåller glomerulär filtrationshastighet och minskar filtrationsfraktionen. I allmänhet orsakar losartan en minskning av serumurinsyra (vanligtvis < 0,4 mg/dl) som var ihållande under kronisk behandling.

Losartan har ingen effekt på autonoma reflexer och ingen ihållande effekt på plasmanoradrenalin.

Hos patienter med vänsterkammarsvikt gav doser med 25 mg och 50 mg losartan positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter som kännetecknas av en ökning av hjärtindex och minskning av pulmonellt inkilningstryck, systemiskt kärlmotstånd, genomsnittligt systemiskt artärtryck och hjärtfrekvens samt en minskning i cirkulerande nivåer av aldosteron respektive noradrenalin. Förekomsten av hypotoni var dosrelaterad hos dessa hjärtsviktpatienter.

Hypertonistudier

I kontrollerade kliniska studier har behandling med losartan en gång dagligen hos patienter med lätt till måttlig essentiell hypertoni visat statistiskt signifikanta sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätningar av blodtrycket 24 timmar efter dosering jämfört med 5-6 timmar efter dosering visade blodtryckssänkning över 24 timmar; den naturliga dygnsrytmen bibehölls. Blodtryckssänkning vid slutet av dosintervallet var 70-80% av den effekt som sågs 5-6 timmar efter dosering.

Utsättning av losartanbehandling hos hypertensiva patienter ledde inte till en hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension"). Trots markanta sänkningar av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydelsefulla effekter på hjärtfrekvensen.

Effekten av losartan är likvärdig hos män och kvinnor samt hos yngre (under 65 års ålder) och äldre hypertensiva patienter.

LIFE-studien

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomiserad, trippel-blind studie med aktiv kontroll, hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammahypertrofi. Patienter randomiserades till losartan 50 mg

en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (<140/90 mmHg) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan eller atenololdosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller β -blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målblodtryck.

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet mätt som en minskning av den kombinerade incidensen av dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant till likvärdiga nivåer i de båda grupperna. Behandling med losartan resulterade i en riskreduktion på 13,0% ($p=0,021$, 95% konfidensintervall 0,77-0,98) jämfört med atenololbehandling hos patienter med det sammansatta effektmåttet. Resultatet berodde huvudsakligen på en signifikant reduktion av strokeincidensen. Behandling med losartan gav en riskreduktion för stroke med 25% jämfört med atenololbehandling ($p=0,001$, 95% konfidensintervall 0,63-0,89). Antal fall av död i hjärt-kärlsjukdom och hjärtinfarkt skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna.

Etniskt ursprung

I LIFE studien hade svarta patienter som behandlades med losartan en högre risk att drabbas av det primära sammansatta effektmåttet dvs kardiovaskulära händelser (t ex hjärtinfarkt, dödlighet i hjärt-kärlsjukdom) och framför allt stroke, jämfört med svarta patienter som behandlades med atenolol. Resultaten i LIFE-studien för losartan jämfört med atenolol avseende kardiovaskulär morbiditet och mortalitet gäller därför inte för svarta patienter med hypertension och vänsterkammarrhypertrofi.

RENAAL-studien

The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)-studien var en kontrollerad klinisk studie som genomfördes i hela världen hos 1 513 patienter med typ 2-diabetes och proteinuri, med eller utan hypertension. 751 patienter behandlades med losartan.

Målet med studien var att visa en nefroprotektiv effekt med losartan utöver nyttan av den blodtryckssänkande effekten.

Patienter med proteinuri och med ett S-kreatininvärde mellan 1,3-3,0 mg/dl randomiserades till antingen losartan 50 mg en gång dagligen, upptitrerade om nödvändigt för att uppnå blodtryckssvar, eller till placebo, som tillägg till konventionell blodtryckssänkande behandling exkluderande ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister.

Prövare instruerades till att titrera studieläkemedlet till 100 mg dagligen om lämpligt; 72% av patienterna fick 100 mg dagligen under huvuddelen av tiden. Andra blodtryckssänkande läkemedel (diuretika, kalciumflödeshämmare, alfa- eller betablockare och centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel) var tillåtna som tilläggsbehandling beroende på behoven i de båda grupperna. Patienter följdes upp under 4,6 år (i genomsnitt 3,4 år). Det primära effektmåttet i studien var sammansatt av fördubblad S-kreatininkoncentration, kronisk njursjukdom (behov av dialys eller njurtransplantation) eller död.

Resultaten visade att behandling med losartan (327 händelser) jämfört med placebo (359 händelser) resulterade i en riskreduktion om 16,1% ($p=0,022$) hos patienter med det primära sammansatta effektmåttet. För följande individuella och kombinerade komponenter av det primära effektmåttet, sågs en signifikant riskreduktion i gruppen som behandlades med losartan; 25,3% riskreduktion av fördubblad S-kreatininkoncentration ($p=0,006$); 28,6% riskreduktion för kronisk njursjukdom ($p=0,002$); 19,9% riskreduktion för kronisk njursjukdom eller död ($p=0,009$); 21,0% riskreduktion för fördubblad S-kreatininkoncentration eller kronisk njursjukdom ($p=0,01$). Ingen signifikant skillnad

sågs mellan de två behandlingsgrupperna med avseende på mortalitet oberoende av orsak. Tolerabiliteten för losartan var vanligtvis god i denna studie, vilket visades genom en låg incidens av avbrott i behandling pga biverkningar, som var jämförbar med placebo.

HEAAL studien

The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) studien var en kontrollerad klinisk studie som genomfördes i hela världen på 3834 hjärtsviktpatienter (NYHA Klass II-IV) i åldern 18 till 98 år som var intoleranta mot behandling med ACE hämmare. Patienterna randomiserades till att få losartan 50 mg en gång dagligen eller losartan 150 mg, som tillägg till konventionell behandling exkluderande ACE hämmare.

Patienterna följdes i mer än 4 år (medianvärde 4,7 år). Det primära effektmåttet i studien var ett sammansatt effektmått av mortalitet oberoende av orsak eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt.

Resultatet visade att behandling med 150 mg losartan (828 händelser) jämfört med 50 mg losartan (889 händelser) resulterade i en riskreduktion om 10,1% ($p=0,027$ 95% konfidensintervall 0,82 0,99) avseende antalet patienter som uppnådde det primära sammansatta effektmåttet. Detta berodde främst på en reduktion av antalet sjukhusinläggningar för hjärtsvikt. Behandling med 150 mg losartan reducerade risken för sjukhusinläggning för hjärtsvikt med 13,5% jämfört med 50 mg losartan ($P=0,025$ 95% konfidensintervall 0,76 0,98). Ingen signifikant skillnad sågs mellan behandlingsgrupperna med avseende på mortalitet oberoende av orsak. Nedsatt njurfunktion, hypotoni och hyperkalemi var vanligare i gruppen som fick 150 mg än i gruppen som fick 50 mg, men dessa biverkningar ledde inte till något signifikant ökat avbrytande av läkemedelsbehandling i gruppen som fick 150 mg.

ELITE I- och ELITE II-studierna

I ELITE-studien som genomfördes under 48 veckor på 722 patienter med hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV) sågs inga skillnader mellan patienter som behandlades med losartan och de patienter som behandlades med kaptopril med avseende på det primära effektmåttet på långtidsförändringar av njurfunktionen. Observationen i ELITE I-studien, att losartan jämfört med kaptopril minskade risken för mortalitet, kunde inte visas i den efterföljande ELITE II-studien, vilken beskrivs nedan.

I ELITE II-studien jämfördes losartan 50 mg en gång dagligen (startdos 12,5 mg, ökning till 25 mg och sedan 50 mg en gång dagligen) med kaptopril 50 mg tre gånger dagligen (startdos 12,5 mg, ökning till 25 mg och sedan 50 mg tre gånger dagligen). Det primära effektmåttet i denna prospektiva studie var mortalitet oberoende av orsak.

I denna studie följde man 3 152 patienter med hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV) under nästan två år (medianvärde: 1,5 år) för att fastställa om losartan är överlägsen kaptopril avseende reducerad mortalitet oberoende av orsak. Inga statistiskt signifikanta skillnader observerades mellan losartan och kaptopril med avseende på det primära effektmåttet, reducerad mortalitet oberoende av orsak.

I båda studierna med aktiv jämförelsegrupp (ej placebo-kontrollerade) hos patienter med hjärtsvikt var tolerabiliteten för losartan bättre än för kaptopril, mätt genom en signifikant lägre incidens av avbruten behandling pga biverkningar och en signifikant lägre andel patienter som fick hosta.

En ökad mortalitet observerades i ELITE II i den lilla subgrupp (22% av alla hjärtsviktpatienter) som behandlades med β -blockare innan studiestart.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrisk population

Barn med hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av losartan fastställdes i en klinisk studie på 177 barn med hypertension i åldern 6 till 16 år, med en kroppsvikt >20 kg och en glomerulär filtrationshastighet >30 ml/min/1,73m². Patienter som vägde >20 kg till <50 kg fick antingen 2,5 mg, 25 mg eller 50 mg losartan dagligen och patienter som vägde >50 kg fick antingen 5 mg, 50 mg eller 100 mg losartan dagligen. Efter tre veckor resulterade behandling med losartan en gång dagligen i en dosberoende sänkning av dalvärdes-blodtrycket.

Totalt sett observerades en dos-respons. Dos-respons-förhållandet var väldigt uppenbart i lågdosgruppen jämfört med medeldos-gruppen (period I: -6,2 mmHg respektive -11,65 mmHg) men avklingade när man jämförde medeldos-gruppen med högdos-gruppen (period I: -11,65 mmHg respektive -12,21 mmHg). De lägsta studerade doserna, 2,5 mg och 5 mg, motsvarande i genomsnitt en daglig dos på 0,07 mg/kg, verkade inte kunna ge en jämn blodtryckssänkande effekt.

Dessa resultat bekräftades under period II i studien, när patienter efter tre veckors behandling randomiserades till fortsatt losartanbehandling eller placebo. Skillnaden i blodtrycksökning jämfört med placebo var störst i medeldos-gruppen (6,70 mmHg i medeldos respektive 5,38 mmHg i högdos). Stegningen av dalvärdet för diastoliskt blodtryck var dock likvärdig hos patienter som fick placebo och hos de patienter som fortsatt med den lägsta dosen losartan i varje grupp; återigen en antydning att den lägsta dosen i varje grupp inte gav en signifikant blodtryckssänkande effekt.

Långtidseffekt av losartan på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats. Långtidseffekt av blodtryckssänkande behandling med losartan för att sänka kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i barndomen har inte heller fastställts.

Effekten av losartan på proteinuri utvärderades i en 12 veckors klinisk studie med placebo- och aktiv (amlodipin) kontroll på hypertensiva (N=60) och normotensiva (N=246) barn med proteinuri. Proteinuri definierades som förhållandet protein/kreatinin i urinen $\geq 0,3$. Hypertensiva patienter (i åldern 6 till 18 år) randomiserades till antingen losartan (n=30) eller amlodipin (n=30). De normotensiva patienterna (i åldern 1 till 18 år) randomiserades till antingen losartan (n=122) eller

placebo (n=124). Losartan gavs i doser om 0,7 mg/kg till 1,4 mg/kg (upp till maximalt 100 mg per dag). Amlodipin gavs i doser om 0,05 mg/kg till 0,2 mg/kg (upp till maximalt 5 mg per dag).

Sammantaget, efter 12 veckors behandling, uppvisade patienter som fick losartan en statistiskt signifikant minskning från utgångsvärdet för proteinuri med 36% jämfört med 1% ökning i placebo/amlodipingruppen ($p \leq 0,001$). Hypertensiva patienter som fick losartan uppvisade en minskning från utgångsvärdet för proteinuri med -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) jämfört med +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) i amlodipingruppen. Sänkningen av både systoliskt och diastoliskt blodtryck var större i losartangruppen (-5,5/-3,8 mmHg) jämfört med amlodipingruppen (-0,1/+0,8 mmHg). Hos normotensiva barn såg man en liten blodtryckssänkning i losartangruppen (-3,7/-3,4 mmHg) jämfört med placebo. Ingen signifikant korrelation konstaterades mellan minskad proteinuri och blodtryck, det är dock möjligt att minskningen av proteinuri i gruppen som behandlades med losartan delvis berodde på sänkningen i blodtryck.

Långtidseffekten av losartan hos barn med proteinuri studerades i upp till 3 år i den öppna säkerhetsuppföljningen i samma studie, till vilken alla patienter som fullföljde den 12 veckor långa grundstudien inbjöds att delta. Totalt påbörjade 268 patienter den öppna förlängningsdelen och randomiserades igen till losartan (N=134) eller enalapril (N=134) och 109 patienter följdes i ≥ 3 år (studieavslut förbestämt till ≥ 100 patienter som fullföljt 3 års uppföljning i förlängningsperioden). Dosintervallen för losartan och enalapril var 0,30 till 4,42 mg/kg/dag respektive 0,02 till 1,13 mg/kg/dag då det gavs enligt provarens bedömning. Den maximala dagliga dosen 50 mg vid kroppsvikt < 50 kg och 100 mg vid > 50 kg överskreds inte för de flesta patienter under studiens förlängningsdel.

Sammanfattningsvis, visar resultaten från säkerhetsuppföljningen att losartan givet under 3 år tolererades väl och ledde till bibehållen minskning av proteinuri utan märkbar förändring i glomerulär filtrationshastighet (GFR). Hos normotensiva patienter (n=205) hade enalapril en numerisk större effekt på proteinuri (-33,0% (95% CI -47,2; 15,0) vs -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) och på GFR (9,4 (95% CI 0,4; 18,4) vs -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²) jämfört med losartan. Hos hypertensiva patienter (n=49) hade losartan en numerisk större effekt på proteinuri (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) och GFR (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% CI -27,3; 0,6) ml/min/1,73m²).

En öppen dossökande klinisk prövning utfördes för att studera säkerheten och effektiviteten av losartan hos pediatrika patienter med hypertoni i åldrarna 6 månader till 6 år. Totalt randomiserades 101 patienter till en av tre olika startdoser av losartan i en öppen studie: en lågdos på 0,1 mg/kg/dag (N=33), en mellandos på 0,3 mg/kg/dag (N=34), eller en högdos på 0,7 mg/kg/dag (N=34). Av dessa var 27 spädbarn, vilket definierades som barn i åldrarna 6 månader till 23 månader. Studieläkemedlet titrerades till nästa dosnivå vid vecka 3, 6 och 9 hos patienter som ej nått sitt blodtrycksmål och inte redan hade en maxdos (1,4 mg/kg/dag, för att inte överskrida 100 mg/dag) losartan.

Av 99 patienter behandlade med studieläkemedlet, fortsatte 90 (90,9 %) till förlängningsstudien med uppföljningsbesök var 3:e månad. Den genomsnittliga behandlingstiden var 264 dagar.

Sammanfattningsvis, minskade medelblodtrycket från baslinjen på liknande vis i alla behandlingsgrupperna (förändring från baslinje till vecka 3 i SBP var -7,3, -7,6 och -6,7 mm Hg för lågdos-, mellandos- respektive högdosgruppen; reduktionen från baslinjen till vecka 3 i DBP var -8,2, -5,1 och -6,7 mm Hg för lågdos-, mellandos- respektive högdosgruppen.); emellertid förelåg ingen statistisk signifikant dosberoende responseffekt för SBP eller DBP.

Losartan i doser så höga som 1,4 mg/kg tolererades i allmänhet väl hos de hypertensiva barnen i åldrarna 6 månader till 6 år efter 12 veckors behandling. Den totala säkerhetsprofilen föreföll jämförbar mellan behandlingsgrupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår första passage-metabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och andra inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgängligheten för losartan-tabletter är cirka 33%. Maximal plasmakoncentration av losartan och dess aktiva metabolit uppnås inom cirka 1 respektive 3-4 timmar.

Distribution

≥99% av såväl losartan som dess aktiva metabolit binds till plasmaprotein, huvudsakligen albumin. Distributionsvolymen av losartan är 34 liter.

Metabolism

Cirka 14% av intravenös eller peroral dos losartan omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter intravenös eller peroral tillförsel av radioaktivt märkt (¹⁴C) losartankalium, härrör cirkulerande radioaktivitet i plasma huvudsakligen från losartan och dess aktiva metabolit. Minimal omvandling av losartan till dess aktiva metabolit sågs hos cirka 1% av de studerade individerna.

Utöver den aktiva metaboliten, bildas också inaktiva metaboliter.

Eliminering

Plasmaclearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 600 ml/min respektive 50 ml/min. Renalt clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 74 ml/min respektive 26 ml/min. Cirka 4% av en peroral dos utsöndras oförändrad i urinen och cirka 6% utsöndras som aktiv metabolit i urinen. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering med losartankalium upp till 200 mg.

Efter peroral administrering avklingar plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit multiexponentiellt med en terminal halveringstid på cirka 2 respektive 6-9 timmar. Vid dosering 100 mg dagligen ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Utsöndringen av losartan och dess metaboliter via både urinen och gallan bidrar till elimineringen. Efter tillförsel av peroral/intravenös dos av radioaktivt märkt (¹⁴C) losartan i människa, återfinns cirka 35%/43% av radioaktiviteten i urinen och 58%/50% i feces.

Speciella patientgrupper

Plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit skiljer sig inte nämnvärt mellan äldre och yngre patienter med hypertension.

Plasmakoncentrationerna av losartan var upp till 2 gånger högre hos kvinnor med hypertension än hos män med hypertension, medan plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten inte skiljde sig åt mellan män och kvinnor.

Hos patienter med mild till måttlig alkoholinducerad levercirros var plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga frivilliga män (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Plasmakoncentrationer av losartan ändras inte hos patienter med ett kreatininclearance över 10 ml/minut. Jämfört med patienter med normal njurfunktion är AUC för losartan cirka 2 gånger högre hos patienter som genomgår hemodialys.

Plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten påverkas inte hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som genomgår hemodialys.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

Farmakokinetiken hos barn

Farmakokinetiken för losartan har undersökts hos 50 barn med hypertoni i åldern >1 månad till <16 år vid peroral administrering en gång dagligen, motsvarande cirka 0,54 till 0,77 mg/kg losartan (genomsnittlig dos).

Resultaten visade att den aktiva metaboliten bildas från losartan i alla åldersgrupper. Resultaten visade ungefär likvärdiga farmakokinetiska parametrar för losartan efter oral administrering hos spädbarn, småbarn, förskolebarn, skolbarn och ungdomar. De farmakokinetiska parametrarna för metaboliten skilde sig i större utsträckning mellan åldersgrupperna. När man jämförde förskolebarn med ungdomar blev skillnaderna statistiskt signifikanta. Exponeringen i spädbarn/småbarn var förhållandevis hög.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I toxicitetsstudier med upprepade doser inducerade losartan en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S-urea-N och tillfälliga stegringar av S-kreatininvärden, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner, sår, erosion och blödningar i magsäckslimhinnan). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har losartan visats inducera biverkningar på den sena fosterutvecklingen, resulterande i fosterdöd och malformationer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat
pregelatiniserad majsstärkelse
mikrokristallin cellulosa (E460)
magnesiumstearat (E470b)
hydroxipropylcellulosa (E463)
hypromellos (E464)

Losartan Medical Valley 12,5 mg, 50 mg och 100 mg innehåller kalium i följande mängder:
1,06mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) respektive 8,48 mg (0,216 mEq).

Losartan Medical Valley 12,5 mg tablett innehåller också titandioxid (E171) och briljantblått (E133).

Losartan Medical Valley 50 mg tablett innehåller också titandioxid (E171).

Losartan Medical Valley 100 mg tablett innehåller också titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

12,5 mg ,50 mg och 100 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning.

12,5 mg: 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 112, 210 och 280 filmdragerade tabletter.

50 mg: 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 112, 210 och 280 filmdragerade tabletter.

100 mg: 7, 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112, 210 och 280 filmdragerade tabletter.

HDPE burk med polypropen skruvlock med torkmedel av kiselgel i locket:

12,5 mg: 105 eller 110 filmdragerade tabletter.

50 mg: 105, 110, 112 och 120 filmdragerade tabletter.

100 mg: 105 eller 110 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg: 23530

50 mg: 23531

100 mg: 23532

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2007-06-21/2011-02-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-27