

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Losartan Teva 25 mg tabletter, filmdrasjerte  
Losartan Teva 50 mg tabletter, filmdrasjerte  
Losartan Teva 100 mg tabletter, filmdrasjerte

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver Losartan Teva 25 mg tablett inneholder 25 mg losartan (som kaliumsalt).

Hver Losartan Teva 50 mg tablett inneholder 50 mg losartan (som kaliumsalt).

Hver Losartan Teva 100 mg tablett inneholder 100 mg losartan (som kaliumsalt).

### Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 25 mg tablett inneholder 4,50 mg laktosemonohydrat.

Hver 50 mg tablett inneholder 9 mg laktosemonohydrat.

Hver 100 mg tablett inneholder 18 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert.

Losartan Teva 25 mg tablett:

Hvite, ovale, svakt buede filmdrasjerte tabletter, merket med "2", delestrek og "5" på en side, og delestrek på den andre.

Delestreken er kun for å lette delingen for enklere å svelge tablett, og ikke for å dele i like doser.

Losartan Teva 50 mg tablett:

Hvite, ovale, svakt buede filmdrasjerte tabletter, merket med "50" på en side og delestrek på den andre.

Tabletten kan deles i to like doser.

Losartan Teva 100 mg tablett:

Hvite, ovale, svakt buede filmdrasjerte tabletter, merket med "100" på en side og delestrek på den andre.

Tabletten kan deles i to like doser.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon(er)**

- Behandling av essensiell hypertensjon hos voksne og hos barn og ungdom fra 6 år til 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 (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

- Behandling av kronisk hjertesvikt hos voksne pasienter, når behandling med angiotensinkonverterende enzym (ACE-)-hemmere ikke anses hensiktsmessig på grunn av uforlikelighet, *særlig hoste*, eller kontraindikasjon. Pasienter med hjertesvikt som er stabilisert på en ACE-hemmer, bør ikke bytte til losartan. Pasientene bør ha venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon  $\leq 40\%$  og bør være klinisk stabile og behandles under etablert behandlingsregime for kronisk hjertesvikt.
- Reduksjon i risikoen for slag hos voksne hypertensive pasienter med hypertrofi i venstre ventrikkelhypertrofi dokumentert ved EKG (se pkt. 5.1 LIFE-studien, Rase).

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

#### *Hypertensjon*

Vanlig start- og vedlikeholdsdose er 50 mg en gang daglig for de fleste pasienter. Maksimal antihypertensiv effekt oppnås innen 3-6 uker fra behandlingsstart. Noen pasienter kan oppnå en tilleggseffekt ved å øke dosen til 100 mg en gang daglig (om morgenen).

Losartan Teva kan administreres samtidig med andre antihypertensiva, spesielt sammen med diuretika (f.eks. hydroklortiazid) (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### *Hypertensive type II diabetiske pasienter med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag*

Vanlig startdose er 50 mg/kg én gang daglig. Dosen kan økes til 100 mg én gang daglig basert på blodtrykkresponsen fra én måned etter behandlingsstart og framover. Losartan Teva kan administreres sammen med andre antihypertensiva (f.eks. diuretika, kalsiumkanalblokkere, alfa- eller betablokkere og sentralvirkende midler) (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1) samt med insulin og andre vanlig brukte hypoglykemika (f.eks. sulfonylurea-preparater, glitazoner og glukosidasehemmere).

#### *Hjertesvikt*

Den vanlige startdosen for 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 maksimal dose på 150 mg én gang daglig) avhengig av hva pasienten tolererer.

#### *Reduksjon i risikoen for slag hos hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi dokumentert ved EKG*

Vanlig startdose er 50 mg Losartan Teva én gang daglig. En lav dose hydroklortiazid bør gis i tillegg og/eller dosen av Losartan Teva bør økes til 100 mg én gang daglig, avhengig av blodtrykkresponsen.

### Spesielle populasjoner

#### *Bruk hos pasienter med intravaskulært væsketap*

For pasienter som har intravaskulært væsketap (f.eks. de som behandles med høydose diuretika) bør en startdose på 25 mg en gang daglig vurderes (se pkt. 4.4).

#### *Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hemodialysepasienter*

Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos hemodialysepasienter.

#### *Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon*

En lavere dose bør vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon i anamnesen. Det er 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 år til 18 år*

For 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 blodtryksrespons.

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 tilgjengelige data for disse pasientgruppene.

Losartan anbefales ikke til barn med glomerulusfiltrasjon < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, da det ikke finnes tilgjengelige data (se også pkt. 4.4).

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

#### *Bruk hos eldre*

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre, men det bør overveies om behandlingen skal initieres med 25 mg for pasienter over 75 år.

#### Administrasjonsmåte

Losartan Teva bør svelges med et glass vann.

Losartan kan gis med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 4.4 og 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### *Overfølsomhet*

*Angioødem.* Pasienter med angioødem i anamnesen (hevelse i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) skal følges tett (se pkt. 4.8).

#### *Intestinalt angioødem*

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert losartan (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør losartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

#### *Hypotensjon og elektrolytt-/væskeubalanse*

Særlig etter den første dosen og etter økning i dose, kan symptomatisk hypotensjon oppstå hos pasienter som har væske og/eller natriumtap på grunn av kraftig diuretikabehandling, saltrestriksjoner

i kost, diaré eller oppkast. Disse tilstander bør korrigeres før losartan gis, eller det bør brukes en lavere startdose (se pkt. 4.2). Dette gjelder også barn i alder 6-18 år.

#### *Elektrolyttubalanse*

Elektrolyttubalanse er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og bør tas hensyn til. I en klinisk studie gjennomført hos type 2 diabetiske pasienter med nefropati, var forekomsten av hyperkalemi høyere i gruppen behandlet med losartan sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 4.8). Plasmakonsentrasjoner av kalium og kreatininclearanceverdiene skal derfor kontrolleres nøye, spesielt pasienter med hjertesvikt og kreatininclearance mellom 30-50 ml/min skal kontrolleres nøye.

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, saltsubstitutter som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. legemidler som inneholder trimetoprim) og losartan anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ut fra farmakokinetikkdata, som viser en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av losartan hos cirrhotiske pasienter, bør en lavere dose vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon i anamnesen. Det er 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 heller ikke anbefalt til barn med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Som følge av hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet er det rapportert om forandringer i nyrefunksjon, inkludert nyresvikt (særsilt hos pasienter hvor nyrefunksjonen er avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemet som for de med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyreforstyrrelse). Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har det også blitt rapportert økning i blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller nyrearteriestenose i en enkelt nyre. Disse nyrefunksjonsforandringene kan være reversible ved seponering av behandling. Losartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller nyrearteriestenose i en enkelt nyre.

#### *Bruk hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

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

Nyrefunksjonen bør overvåkes regelmessig under behandling med losartan, da den kan forverres. Dette gjelder særlig når losartan gis når det foreligger andre tilstander (feber, dehydrering) som med sannsynlighet kan nedsette nyrefunksjonen.

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

#### *Nyretransplantasjon*

Det er ingen erfaring hos pasienter med nylig nyretransplantasjon.

#### *Primær hyperaldosteronisme*

Pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker gjennom hemming av renin-angiotensinsystemet. Bruk av losartan er derfor ikke anbefalt.

#### *Koronar hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom*

Som med andre antihypertensive legemidler, kan overdrevent blodtrykksfall hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom, resultere i hjerteinfarkt eller slag.

#### *Hjertesvikt*

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

Det er ikke tilstrekkelig terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med hjertesvikt og samtidig alvorlig nedsatt nyrefunksjon, hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV) eller hos pasienter med hjertesvikt og symptomatisk livstruende hjerterytmier. Losartan bør derfor administreres med forsiktighet til disse pasientgruppene. Kombinasjonen av losartan med en betablokker bør brukes med forsiktighet (se pkt. 5.1).

#### *Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati*

Som for andre vasodilatorer, kreves spesiell forsiktighet hos pasienter med aorta- og mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### *Hjelpestoffer*

Dette legemiddel inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### *Graviditet*

Losartan bør ikke igangsettes ved graviditet. Med mindre vedvarende losartan behandling 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).

#### *Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt).

Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

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

#### *Andre advarsler og forsiktighetsregler*

Som observert for angiotensinkonverterende enzymhemmere, er losartan og de andre angiotensinantagonistene tilsynelatende mindre effektive når det gjelder senkning av blodtrykket hos mørkhudede av afrikansk opprinnelse enn hos andre. Dette skyldes sannsynligvis høyere prevalens av tilstander med lav-renin hos mørkhudede hypertensive pasienter.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

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

Som med andre legemidler som blokkerer angiotensin II eller dets 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, legemidler som inneholder trimetoprim), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger, gi økninger i serumkalium. Samtidig medisinerings anbefales ikke.

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

Når angiotensin II-antagonister gis samtidig med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre ved antiinflammatoriske doser og ikke-selektive NSAID), kan svekking av den antihypertensive effekten forekomme. Samtidig bruk av angiotensin II-antagonister eller diuretika og NSAIDs kan medføre økt risiko for forverret nyrefunksjon, inkludert mulig akutt nyresvikt og økning i serumkaliumnivået, særlig hos pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon. Kombinasjonen bør administreres med forsiktighet, særlig til eldre. Pasientene bør være tilstrekkelig hydrerte, og det bør vurderes å overvåke nyrefunksjonen etter igangsetting av samtidig behandling, og deretter jevnlig.

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

Grapefruktjuice inneholder substanser som hemmer aktiviteten til CYP450-enzymene. Dette kan senke konsentrasjonen av den aktive metabolitten til losartan, noe som kan redusere den terapeutiske effekten. Inntak av grapefruktjuice bør unngås mens man tar losartan.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### *Graviditet*

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

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

Eksponering overfor AIIRAs 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 svangerskapet.

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

##### *Amming*

Siden det ikke finnes noe tilgjengelig informasjon vedrørende bruk av losartan under amming, anbefales ikke losartan. Alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil under amming foretrekkes, særlig ved amming av nyfødte og for tidlig fødte spedbarn.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

#### 4.8 Bivirkninger

Losartan er vurdert i følgende kliniske undersøkelser:

- i en kontrollert klinisk studie med > 3000 voksne pasienter i alderen 18 år og eldre med essensiell hypertensjon
- i en kontrollert klinisk studie med 177 hypertensive pediatrike pasienter i alderen 6 til 16 år.
- i en kontrollert klinisk studie med > 9000 hypertensive pasienter i alderen 55 til 80 år med venstre ventrikkel hypertrofi (se LIFE studien, pkt. 5.1)
- i en kontrollert klinisk studie med > 7700 voksne pasienter med kronisk hjertesvikt (se ELITE I, ELITE II, og HEAAL studiene, pkt. 5.1)
- i en kontrollert klinisk studie med > 1500 type-2 diabetikere i alderen 31 år og eldre med proteinuri (se RENAAL studie, pkt. 5.1.)

I disse kliniske undersøkelsene var den mest vanlige bivirkningen svimmelhet.

Frekvensen av bivirkningene listet under er definert ved bruk av følgende konversjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

**Tabell 1. Frekvensen av bivirkninger identifisert fra placebo-kontrollerte kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring**

| Bivirkning                                    | Frekvens av bivirkning for indikasjon |                                                          |                     |                                                | Annet                          |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                               | Hypertensjon                          | Hypertensive pasienter med venstre ventrikkel-hypertrofi | Kronisk hjertesvikt | Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom | Erfaringer etter markedsføring |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b> |                                       |                                                          |                     |                                                |                                |
| anemi                                         |                                       |                                                          | vanlige             |                                                | frekvens ikke kjent            |
| trombocytopeni                                |                                       |                                                          |                     |                                                | frekvens ikke kjent            |

|                                                                                        |                |         |                |         |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------|----------------|---------|---------------------|
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                                                   |                |         |                |         |                     |
| Overfølsomhetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner, angioødem* og vaskulitt**          |                |         |                |         | sjeldne             |
|                                                                                        |                |         |                |         |                     |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                                           |                |         |                |         |                     |
| depresjon                                                                              |                |         |                |         | frekvens ikke kjent |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                                          |                |         |                |         |                     |
| svimmelhet                                                                             | vanlige        | vanlige | vanlige        | vanlige |                     |
| somnolens                                                                              | mindre vanlige |         |                |         |                     |
| hodepine                                                                               | mindre vanlige |         | mindre vanlige |         |                     |
| søvnforstyrrelser                                                                      | mindre vanlige |         |                |         |                     |
| parestesi                                                                              |                |         | sjeldne        |         |                     |
| migrene                                                                                |                |         |                |         | frekvens ikke kjent |
| dysgeusia                                                                              |                |         |                |         | frekvens ikke kjent |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                                                     |                |         |                |         |                     |
| vertigo                                                                                | vanlige        | vanlige |                |         |                     |
| tinnitus                                                                               |                |         |                |         | frekvens ikke kjent |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                                                 |                |         |                |         |                     |
| palpitasjoner                                                                          | mindre vanlige |         |                |         |                     |
| angina pectoris                                                                        | mindre vanlige |         |                |         |                     |
| synkope                                                                                |                |         | sjeldne        |         |                     |
| atrieflimmer                                                                           |                |         | sjeldne        |         |                     |
| cerebrovaskulær hendelse                                                               |                |         | sjeldne        |         |                     |
| <b>Karsykdommer</b>                                                                    |                |         |                |         |                     |
| (ortostatisk) hypotensjon (inkludert doserelaterte ortostatisk effekter) <sup>  </sup> | mindre vanlige |         | vanlige        | vanlige |                     |
|                                                                                        |                |         |                |         |                     |
|                                                                                        |                |         |                |         |                     |
|                                                                                        |                |         |                |         |                     |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>                          |                |         |                |         |                     |
| dyspné                                                                                 |                |         | mindre vanlige |         |                     |
| hoste                                                                                  |                |         | mindre vanlige |         | frekvens ikke kjent |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                                                     |                |         |                |         |                     |
| magesmerter                                                                            | mindre vanlige |         |                |         |                     |
| forstoppelse                                                                           | mindre vanlige |         |                |         |                     |
| diaré                                                                                  |                |         | mindre vanlige |         | frekvens ikke kjent |



|                                                                  |                   |         |                                |                      |                        |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|--------------------------------|----------------------|------------------------|
| kvalme                                                           |                   |         | mindre<br>vanlige              |                      |                        |
| oppkast                                                          |                   |         | mindre<br>vanlige              |                      |                        |
| intestinalt angioødem                                            |                   |         |                                |                      | sjeldne                |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           |                   |         |                                |                      |                        |
| pankreatitt                                                      |                   |         |                                |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| hepatitt                                                         |                   |         |                                |                      | sjeldne                |
| unormale leverfunksjoner                                         |                   |         |                                |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                   |         |                                |                      |                        |
| urticaria                                                        |                   |         | mindre<br>vanlige              |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| pruritus                                                         |                   |         | mindre<br>vanlige              |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| utslett                                                          | mindre<br>vanlige |         | mindre<br>vanlige              |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| fotosensitivitet                                                 |                   |         |                                |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |                   |         |                                |                      |                        |
| myalgi                                                           |                   |         |                                |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| artralgi                                                         |                   |         |                                |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| rabdomyolyse                                                     |                   |         |                                |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |                   |         |                                |                      |                        |
| nedsatt nyrefunksjon                                             |                   |         | vanlige                        |                      |                        |
| nyresvikt                                                        |                   |         | vanlige                        |                      |                        |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                |                   |         |                                |                      |                        |
| erekttil dysfunksjon /<br>impotens                               |                   |         |                                |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                   |         |                                |                      |                        |
| asteni                                                           | mindre<br>vanlige | vanlige | mindre<br>vanlige              | vanlige              |                        |
| tretthet                                                         | mindre<br>vanlige | vanlige | mindre<br>vanlige              | vanlige              |                        |
| ødem                                                             | mindre<br>vanlige |         |                                |                      |                        |
| sykdomsfølelse                                                   |                   |         |                                |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| <b>Undersøkelser</b>                                             |                   |         |                                |                      |                        |
| hyperkalemi                                                      | vanlige           |         | mindre<br>vanlige <sup>†</sup> | vanlige <sup>‡</sup> |                        |
| økt<br>alaninaminotransferase<br>(ALT) <sup>§</sup>              | sjeldne           |         |                                |                      |                        |
| Økning i blodurea, serum<br>kreatinin og serumkalium             |                   |         | vanlige                        |                      |                        |
| hyponatremi                                                      |                   |         |                                |                      | frekvens ikke<br>kjent |
| hypoglykemi                                                      |                   |         |                                | vanlige              |                        |

\*Inkludert hevelse av larynks, glottis, ansikt, lepper, svelg og/eller tunge (forårsaker luftveisobstruksjon); hos noen av disse pasientene har angioødem blitt rapportert tidligere i forbindelse med administrasjon av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere

\*\*Inkludert Henoch-Schönlein purpura

‖ Spesielt hos pasienter med intravaskulær deplesjon, for eksempel pasienter med alvorlig hjertesvikt eller som er under behandling med høydose diuretikum

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

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

§ Gir seg vanligvis ved seponering

De følgende ytterlige bivirkninger forekom oftere hos pasienter som mottok losartan enn hos de som fikk placebo (frekvens ikke kjent): ryggsmelter, urinveisinfeksjon og influensalignende symptomer.

#### Sykdommer i nyre og urinveier

Som en konsekvens av hemming på renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har forandringer i nyrefunksjonen inkludert nyresvikt blitt rapportert hos pasienter med slik risiko. Slike forandringer i nyrefunksjonen kan være reversible ved seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

#### Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilen for barn synes å være lik bivirkningsprofilen for voksne. Data for 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 Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

#### *Symptomer på forgiftning*

Begrenset data er tilgjengelig fra overdosering hos mennesker. De mest sannsynlige utslag av overdose vil være hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan forekomme pga. parasympatisk stimulering.

#### *Behandling ved forgiftning*

Hvis symptomatisk hypotensjon skulle forekomme, bør støttende behandling igangsettes. Tiltak avhenger av tid for inntak av legemidlet og type og alvorlighetsgrad av symptomene. Stabilisering av det kardiovaskulære systemet bør gis prioritet. Etter oralt inntak er administrasjon av en tilstrekkelig dose aktivt kull indisert. Tett oppfølging av vitale parametere bør deretter utføres. Vitale parametere skal korrigeres hvis nødvendig.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

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

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

## Virkningsmekanisme

Losartan er en syntetisk, oral angiotensin II-reseptorantagonist (type AT<sub>1</sub>). 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 AT<sub>1</sub>-reseptoren som finnes i mange vev (f.eks. glatt karmuskulatur, binyrer, nyrer og hjerte) og utløser flere viktige biologiske effekter, inkludert vasokonstriksjon og aldosteronfrisetting. Angiotensin II stimulerer også celledelingen i glatt muskulatur.

Losartan blokkerer selektivt AT<sub>1</sub> reseptoren. *In vitro* og *in vivo* blokkerer både losartan og den farmakologisk aktive karboksylsyremetabolitten E-3174 alle fysiologisk relevante effekter av angiotensin II, uavhengig av kilde –eller syntesevei.

Losartan har ingen agonisteffekt, den blokkerer heller ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler av betydning for kardiovaskulær regulering. Losartan hemmer heller ikke ACE (kininase II), enzymet som bryter ned bradykinin. Det er derfor ingen forsterkning av uønskede bradykininmedierte effekter.

Ved losartanadministrasjon gir bortfall av angiotensin-IIs negative "feedback" på reninsekresjon økt plasmareninaktivitet (PRA). Økning i PRA fører til økning av angiotensin II i plasma. Selv med disse økningene opprettholdes antihypertensiv effekt og undertrykkelse av plasmakonsentrasjonen av aldosteron, noe som indikerer effektiv angiotensin-II-reseptorblokkade. Etter seponering av losartan, falt PRA og angiotensin II-verdiene til utgangsnivået innen tre dager.

Både losartan og dens aktive hovedmetabolitt har en mye større affinitet for AT<sub>1</sub> reseptoren enn AT<sub>2</sub> reseptoren. Den aktive metabolitten er 10-40 ganger mer aktiv enn losartan i sammenlignbare mengder.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### Hypertensjonsstudier

I kontrollerte kliniske studier ga losartan, gitt en gang daglig, til pasienter med mild til moderat essensiell hypertensjon, statistisk signifikant reduksjon av systolisk og diastolisk blodtrykk. Blodtrykksmålinger 24 timer etter dosering sammenlignet med 5-6 timer etter dosering viste en blodtrykksreduksjon over 24 timer. Den naturlige døgnrytmen var bevart. Blodtrykksreduksjonen på slutten av doseringsintervallet var ca. 70-80 % av effekten sett 5-6 timer etter dosering.

Seponering av losartan hos pasienter med hypertensjon ga ingen brå "rebound" blodtrykksøkning. Til tross for signifikant blodtrykksfall hadde administrasjon av losartan ingen klinisk signifikant effekt på puls.

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

### LIFE-studien

Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)-studien var en randomisert, trippelblind, aktiv kontrollstudie med 9193 hypertensive pasienter fra 55 til 80 år med EKG-bekreftet venstre ventrikelhypertrofi. Pasienter ble randomisert til å få losartan 50 mg eller atenolol 50 mg en gang daglig. Hvis blodtrykksmålet (<140/90 mmHg) ikke ble nådd, ble hydroklortiazid (12,5 mg) lagt til først og, ved behov, ble så losartan- eller atenololdosen økt til 100 mg en gang daglig. Ved behov ble andre antihypertensiva, med unntak av ACE-hemmere, angiotensin II antagonist eller betablokkere lagt til behandlingsregimet for å oppnå blodtrykksmålet.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år.

Det primære endepunktet var sammensatt av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet målt som reduksjon av samlet forekomst av kardiovaskulære dødsfall, slag og hjerteinfarkt. Blodtrykket ble signifikant redusert til tilsvarende nivåer i de to gruppene. Behandling med losartan ga en 13 % risikoreduksjon ( $p=0,021$ , 95 % konfidensintervall 0,77-0,98) sammenlignet med atenolol hos pasienter som nådde det primære sammensatte endepunktet.

Dette kan hovedsakelig tilskrives en reduksjon av slagforekomsten. Losartanbehandling reduserte slagrisikoen med 25 % sammenlignet med atenolol ( $p=0,001$  95 % konfidensintervall 0,63-0,89). Forekomsten av kardiovaskulære dødsfall og hjerteinfarkt var ikke signifikant forskjellig i behandlingsgruppene.

### Etnisitet

I LIFE-studien hadde fargede pasienter av afrikansk opprinnelse som ble behandlet med losartan høyere risiko for å nå det primære sammensatte endepunktet, dvs. en kardiovaskulær hendelse (f.eks. hjerteinfarkt, kardiovaskulær død) og spesielt slag, i forhold til fargede pasienter behandlet med atenolol. Resultatene observert med losartan sammenlignet med atenolol i LIFE-studien, med tanke på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, gjelder derfor ikke for fargede 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, gjennomført over hele verden med 1513 pasienter med type 2 diabetes og proteinuri, med eller uten hypertensjon. 751 pasienter ble behandlet med losartan.

Målet med studien var å vise den nefrobeskyttende effekten av losartankalium i tillegg til fordelene av å senke blodtrykket. Pasienter med proteinuri og serumkreatinin på 1,3-3,0 mg/dl ble randomisert til å få losartan 50 mg en gang daglig, titrert etter behov, for å oppnå blodtryksrespons, eller placebo, med en bakgrunn med konvensjonell antihypertensjonsbehandling unntatt ACE-hemmere og angiotensin II-antagonister. Utprøverne ble bedt om å titrere studielegemidlet til 100 mg daglig ved behov, og 72 % av pasientene tok 100 mg en gang daglig mesteparten av tiden de tok studielegemiddel. Andre antihypertensiva (diuretika, kalisumantagonister, alfa- og betareseptorblokkere og sentraltvirkende antihypertensiva) var tillatt som tilleggsbehandling avhengig av behov i de to gruppene. Pasientene ble fulgt i opptil 4,6 år (gjennomsnittlig 3,4 år).

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

Resultatene viste at losartanbehandling (327 tilfeller) sammenlignet med placebo (359 tilfeller) ga en 16,1 % risikoreduksjon ( $p=0,022$ ) i antall pasienter som nådde det primære sammensatte endepunktet. For de følgende enkelt- og sammensatte komponentene i det primære endepunktet, viste resultatene også en signifikant risikoreduksjon i gruppen behandlet med losartan; 25,3 % risikoreduksjon for dobling i serumkonsentrasjonen av kreatinin ( $p=0,006$ ), 28,6 % risikoreduksjon for terminal nyresykdom ( $p=0,002$ ), 19,9 % risikoreduksjon for terminal nyresykdom eller død ( $p=0,009$ ) og en 21,0 % risikoreduksjon for dobling av serumkreatinin eller terminal nyresykdom ( $p=0,010$ ).

Den totale forekomsten av død var ikke signifikant forskjellig mellom de to behandlingsgruppene. I denne studien ble losartan generelt godt tolerert, noe som vises med en seponeringsgrad på grunn av bivirkninger som var sammenlignbar med placebogruppen.

### *HEAAL-studien*

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

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

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

#### *ELITE-I- og ELITE-II-studien*

I ELITE-studien, som ble gjennomført over 48 uker med 722 pasienter med hjertesvikt (NYHA klasse II-IV), ble det ikke observert noen forskjell mellom pasientene som ble behandlet med losartan og dem som ble behandlet med kaptopril med hensyn til det primære endepunktet som 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 nedenfor.

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

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

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

Økt mortalitet ble sett i ELITE II i en liten subgruppe (22 % av alle hjertesviktpasienter) som tok betablokkere ved baseline.

#### *Dobbel blokkade 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

#### *Pediatrisk hypertensjon*

Den antihypertensive effekten til losartan ble fastslått i en klinisk studie som omfattet 177 hypertensive pediatrike pasienter fra 6 til 16 år med en kroppsvekt > 20 kg og en glomerulær filtrasjonshastighet > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pasienter som veide > 20 kg til < 50 kg fikk enten 2,5, 25 eller 50 mg losartan daglig og pasienter som veide > 50 kg fikk enten 5, 50 eller 100 mg losartan daglig. På slutten av en treukersperiode hadde losartanadministrasjon én gang daglig senket minimumsblodtrykket på en doseavhengig måte.

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

Disse resultatene ble bekreftet i periode II av studien hvor pasientene ble randomisert til å fortsette med losartan eller placebo etter tre ukers behandling. Forskjellen i blodtrykksøkningen sammenlignet med placebo var størst i mellomdosegruppen (6,70 mm Hg mellomdose mot 5,38 mmHg høydose). Økningen i diastolisk minimumsblodtrykk var det samme for pasienter som fikk placebo og for dem som fortsatte med laveste dose losartan i hver gruppe, noe som igjen tyder på 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 for å redusere kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er heller ikke fastslått.

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/kreatinin ratio på  $\geq 0,3$ . Pasienter med hypertensjon (i alderen 6 til 18 år) ble randomisert til å få enten losartan (n=30) eller amlodipin (n=30). Pasienter med normalt blodtrykk (i alderen 1 til 18 år) ble randomisert til å få enten losartan (n=122) eller placebo (n=124). Losartan ble gitt i doser fra 0,7 mg/kg til 1,4 mg/kg (opp til en maksimal dose på 100 mg daglig). Amlodipin ble gitt i doser fra 0,05 mg/kg til 0,2 mg/kg (opp til en maksimal dose på 5 mg daglig).

Pasientene som fikk losartan opplevde samlet sett en statistisk signifikant reduksjon i proteinuri fra baseline på 36 % etter 12 ukers behandling, sammenlignet med 1 % økning i placebo-/amlodipingruppen ( $p \leq 0,001$ ). Pasientene med høyt blodtrykk som fikk losartan opplevde en statistisk signifikant reduksjon i proteinuri fra baseline på -41,5 % (95 % KI -29,9; -5,1) sammenlignet med +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) sammenlignet med amlodipingruppen (-0,1/+0,8 mmHg). Hos barn med normalt blodtrykk ble en liten nedgang i blodtrykket observert i losartan gruppen (-3,7/-3,4 mmHg) sammenlignet med placebo. Det ble ikke registrert signifikant korrelasjon mellom nedgangen i proteinuri og blodtrykk. Det er likevel mulig at reduksjonen i blodtrykk var delvis ansvarlig for reduksjonen i proteinuri i losartangruppen.

Langtidseffekter av losartan hos barn med proteinuri ble studert i opptil 3 år i en åpen sikkerhetsforlengelsesfase 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  $\geq 3$  års oppfølging (sluttpunkt for studien var forutbestemt til  $\geq 100$  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/1,73m<sup>2</sup>). For pasienter med høyt blodtrykk (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/1,73m<sup>2</sup>).

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### *Absorpsjon*

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

### *Distribusjon*

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

### *Biotransformasjon*

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

I tillegg til den aktive metabolitten ble det dannet inaktive metabolitter.

### *Eliminasjon*

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

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

Både galle- og urinutskillelse bidrar til eliminasjon av losartankalium og dens metabolitter. Etter en oral dose/intravenøs dose med  $^{14}\text{C}$ -merket losartankalium til mennesker, gjenfinnes ca. 35 % / 43 % av radioaktiviteten i urin og 58 % / 50 % i feces.

### *Spesielle populasjoner*

Plasmakonsentrasjonen av losartan og den aktive metabolitten hos eldre hypertensive pasienter er ikke nevneverdig forskjellig fra de konsentrasjonene som er funnet hos yngre hypertensive pasienter.

Hos kvinnelige hypertensjonspasienter var plasmakonsentrasjonen av losartan opptil dobbelt så høy i forhold til mannlige hypertensive pasienter, mens plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten ikke var forskjellig mellom menn og kvinner.

Etter oral administrasjon hos pasienter med mild til moderat alkoholisk levercirrhose, var plasmakonsentrasjonen av losartan og den aktive metabolitten henholdsvis 5 ganger og 1,7 ganger høyere enn hos unge mannlige forsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

Plasmakonsentrasjon av losartan endres ikke hos pasienter med kreatininclearance over 10 ml/min. Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, er losartans AUC ca. 2 ganger større hos hemodialysepasienter.

Plasmakonsentrasjoner av den aktive metabolitten endres ikke hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos hemodialysepasienter.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

### Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til losartan er blitt undersøkt hos 50 hypertensive pediatriske pasienter i alderen > 1 måned til < 16 år etter oral administrasjon én gang daglig med ca. 0,54 til 0,77 mg/kg losartan (gjennomsnittlige doser).

Resultatene viste at den aktive metabolitten dannes av losartan i alle aldersgrupper. Resultatene viste omtrent like farmakokinetiske parametre for losartan etter oral administrasjon hos nyfødte og små barn, barn i førskolealder, skolebarn og ungdom. De farmakokinetiske parametrene for metabolitten avvek i større grad mellom aldersgruppene. Ved sammenligning av førskolebarn og ungdom ble disse 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 karsinogenitet.

I toksisitetsstudier med gjentatt dose, induserte losartan etter administrasjon en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), en økning i serumurea-N og tilfeldig økning i serumkreatinin, en reduksjon i hjertets vekt (uten histologisk korrelasjon) og gastrointestinale



forandringer (slimhinneskader, ulcer, erosjoner og blødninger). Som andre substanser som direkte påvirker renin-angiotensinsystemet, har losartan vist seg å indusere bivirkninger sent i fosterutviklingen, noe som resulterer i fosterdød og misdannelser.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

#### *Tablettkjerne*

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatinisert stivelse, maisstivelse

Magnesiumstearat

#### *Drasjering*

Polyvinylalkohol

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Blisterpakning: 3 år

HDPE flaske: 3 år

HDPE flaske: holdbarhet etter åpning av flasken – 6 måneder

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### 25 mg:

Hvite PVC/PVdC/Al blistere eller

Hvite PVC/PE/PVdC/Al blistere eller

OPA/Alu/PVC/Al blistere

Pakningsstørrelser: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Sykehuspakninger på 50 (50 x 1) filmdrasjerte tabletter.

HDPE flasker med sikkerhetsforseglet polypropylen-skrulokk med tørkemiddelinnlegg: 30, 100 og 250 filmdrasjerte tabletter.

#### 50 mg:

Hvite PVC/PVdC/Al blistere eller

Hvite PVC/PE/PVdC/Al blistere eller

OPA/Alu/PVC/Al blistere

Pakningsstørrelser: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 og 120 filmdrasjerte tabletter.

Sykehuspakninger på 50 (50 x 1) & 280 (10 x 28) filmdrasjerte tabletter.

HDPE flasker med sikkerhetsforseglet polypropylen-skrulokk med tørkemiddelinnlegg: 14, 30, 56, 90, 100 og 250 filmdrasjerte tabletter.

100 mg:

Hvite PVC/PVdC/Al blistere eller

Hvite PVC/PE/PVdC/Al blistere eller

OPA/Alu/PVC/Al blistere

Pakningsstørrelser: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 og 120 filmdrasjerte tabletter.

Sykehuspakninger på 50 (50 x 1) & 280 (10 x 28) filmdrasjerte tabletter.

HDPE flasker med sikkerhetsforseglet polypropylen-skrulokk med tørkemiddelinnlegg: 30, 56, 90, 100 og 250 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva Sweden AB

Box 1070

251 10 Helsingborg

Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mg: 06-4221

50 mg: 06-4222

100 mg: 06-4223

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

10.10.2008 / 30.05.2011

## **10. OPPDATERINGSDATO**

22.01.2025