

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cozaar 12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Cozaar 50 mg filmdrasjerte tabletter
Cozaar 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Cozaar 12,5 mg tablett inneholder 12,5 mg losartankalium.
Hver Cozaar 50 mg tablett inneholder 50 mg losartankalium.
Hver Cozaar 100 mg tablett inneholder 100 mg losartankalium.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver Cozaar 12,5 mg tablett inneholder 24 mg laktose (som laktosemonohydrat).
Hver Cozaar 50 mg tablett inneholder 24,2 mg laktose (som laktosemonohydrat).
Hver Cozaar 100 mg tablett inneholder 48,5 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tabletter).

Cozaar 12,5 mg tablett

Blå, ovale filmdrasjerte tabletter merket med 11 på den ene siden og glatt på den andre siden.

Cozaar 50 mg tablett

Hvite, ovale filmdrasjerte tabletter merket med 952 på den ene siden og med delestrek på den andre siden. Tabletten har delestrek, men skal ikke deles.

Cozaar 100 mg tablett

Hvite, dråpeformede filmdrasjerte tabletter merket med 960 på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon

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

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

Pasienter med hypertensjon og type 2 diabetes med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag

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

Hjertesvikt

Den vanlige startdosen 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 risiko for slag hos hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi dokumentert ved EKG

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

Spesielle populasjoner

Bruk hos pasienter med intravaskulær volumdepleksjon:

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

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

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

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon:

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

Pediatrik populasjon

Fra 6 måneder til under 6 år

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

Fra 6 til 18 år

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 blodtrykksrespons.

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

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

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

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

Bruk hos eldre

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

Administrasjonsmåte

Losartan-tabletter bør svelges hele med et glass vann.
Losartan-tabletter kan gis med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overømfølsomhet 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 Cozaar og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet

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

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

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

Forstyrrelser i elektrolyttbalansen

Forstyrrelser i elektrolyttbalansen er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og bør behandles. I en klinisk studie hos pasienter med type 2 diabetes med nefropati var insidensen av hyperkalemi høyere i gruppen som ble behandlet med losartan sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 4.8). Plasmakonsentrasjonen av kalium og også kreatininclearance-verdier bør derfor følges nøye, spesielt hos pasienter med hjertesvikt og kreatininclearance 30-50 ml/min.

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Som følge av at renin-angiotensinsystemet hemmes, er det rapportert om endringer i nyrefunksjonen, inkludert nyresvikt (særlig hos pasienter med nyrefunksjon som er avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som pasienter med alvorlig hjertesykdom eller preeksisterende renal dysfunksjon). Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er det også rapportert om økning i blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre. Disse endringene i nyrefunksjonen kan være reversible hvis behandlingen avsluttes. Losartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre.

Bruk hos barn med nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Nyretransplantasjon

Det finnes ingen erfaring med pasienter med nylig gjennomført nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme

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

Koronar hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom

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

Hjertesvikt

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

Det er ingen tilstrekkelig terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med hjertesvikt og samtidig sterkt nedsatt nyrefunksjon, hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV) eller pasienter med hjertesvikt og symptomgivende livstruende hjertearytmier. Losartan må derfor brukes med

forsiktighet hos disse pasientgruppene. Kombinasjonen av losartan og en betablokker bør brukes med forsiktighet (se pkt. 5.1).

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige tilstander som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukosegalaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Graviditet

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

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Som sett for inhibitorer av angiotensinkonverterende enzym, er losartan og andre angiotensinantagonister tilsynelatende mindre effektiv når det gjelder senking av blodtrykket hos svarte enn hos ikke-svarte. Dette skyldes sannsynligvis høyere prevalens av tilstander med lav-renin hos svarte hypertensive pasienter.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive midler kan øke den hypotensive virkningen av losartan. Samtidig bruk av andre substanser som kan indusere hypotensjon som en bivirkning (som trisykliske antidepressiva, antipsykotika, baklofen og amifostin) kan øke risikoen for hypotensjon.

Losartan blir hovedsakelig metabolisert av cytokrom P450 (CYP2C9) til den aktive karboksylsyremetabolitten. I en klinisk studie ble det funnet at flukonazol (hemmer av CYP2C9) reduserer eksponeringen overfor den aktive metabolitten med om lag 50 %. Det ble funnet at samtidig behandling med losartan og rifampicin (indusere av metabolismeenzymer) ga 40 % reduksjon i plasmakonsentrasjonen til den aktive metabolitten. Klinisk relevans av denne effekten er ukjent. Det ble ikke funnet forskjell i eksponering ved samtidig behandling med fluvastatin (svak hemmer av CYP2C9).

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

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

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

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet (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 tabletter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Eksponering overfor AIIA behandling i løpet av andre og tredje trimester er kjent å indusere human føtotoksitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, retardert skalleforbening) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se også 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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Losartan har blitt evaluert i følgende kliniske studier:

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

I disse kliniske studiene var svimmelhet den mest vanlige bivirkningen.

Frekvensen av bivirkninger listet opp nedenfor er definert som følger:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Frekvensen på bivirkninger identifisert i placebokontrollerte kliniske studier og fra erfaring etter markedsføring

Bivirkning	Frekvens av bivirkning etter indikasjon				Annet
	Hypertensjon	Hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi	Kronisk hjertesvikt	Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom	Erfaring etter markedsføring
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					
anemi			vanlige		frekvens ikke kjent
trombocytopeni					frekvens ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet					
hypersensitivitetsreaksjoner, anafylaktiske reaksjoner, angioødem*, vaskulitt**					sjeldne
Psykiatriske lidelser					
depresjon					frekvens ikke kjent
Nevrologiske sykdommer					
svimmelhet	vanlige	vanlige	vanlige	vanlige	
søvnighet	mindre vanlige				
hodepine	mindre vanlige		mindre vanlige		
søvnforstyrrelser	mindre vanlige				
parestesier			sjeldne		
migrene					frekvens ikke kjent
dysgeusi					frekvens ikke kjent

Bivirkning	Frekvens av bivirkning etter indikasjon				Annet
	Hypertensjon	Hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi	Kronisk hjertesvikt	Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom	Erfaring etter markedsføring
Sykdommer i øre og labyrint					
vertigo	vanlige	vanlige			
tinnitus					frekvens ikke kjent
Hjertesykdommer					
palpitasjoner	mindre vanlige				
angina pectoris	mindre vanlige				
synkope			sjeldne		
atrieflimmer			sjeldne		
cerebrovaskulær hendelse			sjeldne		
Karsykdommer					
(ortostatisk) hypotensjon (inkl. doserelaterede ortostatisk effekt)	mindre vanlige		vanlige	vanlige	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					
dyspné			mindre vanlige		
hoste			mindre vanlige		frekvens ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer					
abdominalsmerter	mindre vanlige				
obstipasjon	mindre vanlige				
diaré			mindre vanlige		frekvens ikke kjent
kvalme			mindre vanlige		
oppkast			mindre vanlige		
intestinalt angioødem					sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier					
pankreatitt					frekvens ikke kjent
hepatitt					sjeldne
unormal leverfunksjon					frekvens ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer					
urtikaria			mindre vanlige		frekvens ikke kjent
pruritus			mindre vanlige		frekvens ikke kjent
utslett	mindre vanlige		mindre vanlige		frekvens ikke kjent
fotosensitivitet					frekvens ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					
myalgi					frekvens ikke kjent
artralgi					frekvens ikke kjent
rhabdomyolyse					frekvens ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier					
nedsatt nyrefunksjon			vanlige		
nyresvikt			vanlige		

Bivirkning	Frekvens av bivirkning etter indikasjon				Annet
	Hypertensjon	Hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi	Kronisk hjertesvikt	Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom	Erfaring etter markedsføring
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer					
erekttil dysfunksjon/impotens					frekvens ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet					
asteni	mindre vanlige	vanlige	mindre vanlige	vanlige	
fatigue	mindre vanlige	vanlige	mindre vanlige	vanlige	
ødem	mindre vanlige				
utilpasshet					frekvens ikke kjent
Undersøkelser					
hyperkalemi	vanlige		mindre vanlige [†]	vanlige [‡]	
økt alanin aminotransferase (ALAT) [§]	sjeldne				
økning i blodurea, serumkreatinin og serumkalium			vanlige		
hyponatremi					frekvens ikke kjent
hypoglykemi				vanlige	

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

** Inkludert Henoch-Schönlein purpura

‡ Særlig hos pasienter med intravaskulær volumdepleksjon, f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt eller som er under behandling med høye doser diuretika

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

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

§ Gikk vanligvis tilbake ved seponering

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

Sykdommer i nyre og urinveier

Som en konsekvens av hemmingen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet er forandringer i nyrefunksjonen, inkludert nyresvikt, rapportert hos risikopasienter. Disse forandringene 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/pasientmelding.

4.9 Overdosering

Forgiftningssymptomer

Begrenset med data er tilgjengelig vedrørende overdose hos mennesker. De mest sannsynlige utslag av overdose vil være hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan forekomme fra parasympatisk (vagal) stimulering.

Behandling av forgiftninger

Hvis symptomatisk hypotensjon skulle forekomme bør tilleggsbehandling settes i gang.

Tiltakene er avhengig av når legemidlet ble tatt, samt type og alvorlighetsgrad av symptomene. Stabilisering av det kardiovaskulærsystemet bør prioriteres. En tilstrekkelig dose med aktivt kull er indisert etter oralt inntak. Deretter bør vitale parametre følges nøye og korrigeres ved behov. Vitale parametre bør korrigeres om nødvendig.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes via hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonist, enkel ATC-kode: C09C A01

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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

I en studie som var spesielt designet for å vurdere forekomsten av hoste hos pasienter behandlet med losartan sammenlignet med pasienter behandlet med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste rapportert likt av pasienter som fikk losartan eller hydroklortiazid, og signifikant mindre enn hos pasienter som ble behandlet med ACE-hemmere. I en total analyse av 16 dobbeltblinde kliniske

studier med 4131 pasienter var i tillegg forekomsten av spontant rapportert hoste hos pasienter behandlet med losartan lik (3,1 %) forekomsten hos pasienter behandlet med placebo (2,6 %) eller hydroklortiazid (4,1 %), men forekomsten med ACE-hemmere var 8,8 %.

Når losartankalium gis til ikke-diabetiske, hypertensive pasienter med proteinuri, ses en signifikant reduksjon i proteinuri, fraksjonell ekskresjon av albumin og IgG. Losartan opprettholder glomerulær filtrasjonshastighet og reduserer filtrasjonsfraksjonen. Generelt forårsaker losartan en reduksjon av urinsyre i serum (vanligvis < 0,4 mg/dl), som vedvarte ved kronisk behandling.

Losartan har ingen effekt på autonome reflekser og ingen vedvarende effekt på noradrenalin i plasma.

Losartan 25 mg og 50 mg har positive hemodynamiske og nevrohormonelle effekter hos pasienter med venstre ventrikkelsvikt. Effektene er karakterisert ved økt hjerteindeks og redusert innkilt lungearterietrykk (pulmonary capillary wedge pressure), redusert systemisk vaskulær motstand, redusert gjennomsnittlig systemisk arterietrykk og redusert hjerterefrekvens og redusert mengde sirkulerende aldosteron og noradrenalin. Forekomst av hypotensjon var doseavhengig hos disse pasientene med hjertesvikt.

Hypertensjonsstudier

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

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

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

LIFE-studien

Losartan Intervension For Endpoint Reduction in Hypertension [LIFE] studien var en randomisert, trippelblindet, aktivt kontrollert studie med 9193 hypertensive pasienter i alderen 55 til 80 år med EKG-dokumentert venstre ventrikkelhypertrofi. Pasientene ble randomisert til losartan 50 mg én gang daglig eller atenolol 50 mg én gang daglig. Dersom ønsket blodtrykk (< 140/90 mmHg) ikke ble nådd, ble det først gitt tillegg av hydroklortiazid (12,5 mg). Ved behov ble dosen av losartan eller atenolol deretter økt til 100 mg én gang daglig. Andre antihypertensiva, med unntak av ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister eller betablokkere, ble lagt til ved behov for å oppnå ønsket blodtrykk.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år.

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

Rase

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

RENAAL-studien

Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan, RENAAL studien, var en kontrollert klinisk studie utført hos 1513 pasienter fra hele verden med type 2 diabetes og proteinuri, med eller uten hypertensjon. 751 pasienter ble behandlet med losartan.

Hensikten med studien var å vise en nefroprotektiv effekt av losartankalium utover fordelene ved å senke blodtrykket.

Pasienter med proteinuri og serumkreatinin 1,3-3,0 mg/dl og som fikk konvensjonell antihypertensjonsbehandling med unntak av ACE-hemmere og angiotensin II antagonister, ble randomisert til losartan 50 mg én gang daglig, om nødvendig titrert for å oppnå blodstrykksrespons, eller placebo.

Forsøkslegene fikk beskjed om å titrere forsøksmedikamentet til 100 mg daglig ved behov. 72 % av pasientene fikk 100 mg daglig mesteparten av tiden. I begge gruppene var andre antihypertensive midler (diuretika, kalsiumantagonister, alfa- og betareseptorblokkere og også sentralt virkende antihypertensiva) tillatt som tilleggsmedikasjon ved behov. Pasientene ble fulgt i opptil 4,6 år (gjennomsnittlig 3,4 år). Det primære endepunktet i studien var et sammensatt endepunkt bestående av dobling av serumkreatinin, nyresvikt i sluttfasen (behov for dialyse eller transplantasjon) eller død.

Resultatene viste at behandling med losartan (327 tilfeller) sammenlignet med placebo (359 tilfeller) førte til 16,1 % risikoreduksjon ($p=0,022$) i antall pasienter som nådde det primære sammensatte endepunktet. For følgende individuelle og kombinerte komponenter av det primære endepunktet viste resultatene signifikant risikoreduksjon i gruppen som ble behandlet med losartan: 25,3 % risikoreduksjon i dobling av serumkreatinin ($p=0,006$); 28,6 % risikoreduksjon i nyresvikt i sluttfasen ($p=0,002$); 19,9 % risikoreduksjon i nyresvikt i sluttfasen eller død ($p=0,009$); 21,0 % risikoreduksjon i dobling av serumkreatinin eller nyresvikt i sluttfasen ($p=0,01$). Antall dødsfall uavhengig av årsak var ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene. I denne studien var losartan generelt godt tolerert, vist ved at antall studieavbrudd på grunn av bivirkninger var sammenlignbar med placebogruppen.

HEAAL studien

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

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

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

hyperkalemi var mer vanlig i 150 mg gruppen enn i 50 mg gruppen, men disse bivirkningene førte ikke til vesentlig mer behandlingsseponering i 150 mg gruppen.

ELITE I og ELITE II-studien

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

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

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

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

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

Dobbel blokada av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

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

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon hos barn

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

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

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

Langtidseffekten av losartan på vekst, pubertet og generell utvikling er ikke undersøkt. Langtidseffekten av antihypertensiv behandling med losartan i barndommen med hensyn til reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er heller ikke fastlagt.

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

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

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

Samlet sett viser resultatene fra sikkerhetsstudien at losartan ble godt tolerert og gav vedvarende senking av proteinuri uten vesentlig endring i glomerulus filtrasjonsrate (GFR) i løpet av de 3 årene.

For normotoniske pasienter (N=205) hadde enalapril numerisk større effekt på proteinuri sammenlignet med losartan (-33,0 % (95 % KI -47,2; -15,0) vs. -16,6 % (95 % KI -34,9; 6,8)) og på GFR (9,4 (95 % KI 0,4; 18,4) vs. -4,0 (95 % KI -13,1; 5,0)) ml/min/1,73m²). For hypertensive pasienter (n=49) hadde losartan numerisk større effekt på proteinuri (-44,5 % (95 % KI -64,8; -12,4) vs. -39,5 % (95 % KI -62,5; -2,2)) og GFR (18,9 (95 % KI 5,2; 32,5) vs. -13,4 (95 % KI -27,3; 0,6) ml/min/1,73m²)).

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

For både losartan og metabolitten er plasmaproteinbindingen ≥ 99 %, primært til albumin. Distribusjonsvolumet for losartan er 34 liter.

Biotransformasjon

Ca. 14 % av intravenøst eller oralt tilført losartan omdannes til den aktive metabolitten. Etter oral og intravenøs administrering av ¹⁴C-merket losartankalium skyldtes den sirkulerende radioaktiviteten i plasma primært losartan og den aktive metabolitten. Det ble sett minimal omdanning av losartan til den aktive metabolitten hos omtrent en prosent av de undersøkte personene.

I tillegg til den aktive metabolitten dannes det inaktive metabolitter.

Eliminasjon

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

Etter oral administrering avtar plasmakonsentrasjonen både for losartan og metabolitten polyeksponensielt, med en terminal halveringstid på henholdsvis 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering

av 100 mg én gang daglig akkumuleres verken losartan eller den aktive metabolitten signifikant i plasma.

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

Pasientfaktorer

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

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

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

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

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes via hemodialyse.

Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter

Farmakokinetikken til losartan er undersøkt hos 50 barn med hypertensjon i alderen > 1 måned til < 16 år etter dosering med ca. 0,54 til 0,77 mg/kg losartan én gang daglig (gjennomsnittsdoser). Resultatene viste at den aktive metabolitten dannes fra losartan i alle aldersgrupper.

Resultatene viste omtrent samme farmakokinetiske parametre av losartan etter oral administrering hos nyfødte og små barn, førskolebarn, barn i skolealder og ungdommer. De farmakokinetiske parametrene for metabolitten avvek i større grad mellom aldersgruppene. Når førskolebarn ble sammenlignet med ungdommer var forskjellene statistikk signifikante. Eksponering hos nyfødte/små barn var sammenlignbart høy.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

mikrokrystallinsk cellulose (E460)
laktosemonohydrat
pregelatinisert maisstivelse
magnesiumstearat (E572)

hyprolose (E463)
hypromellose (E464)

Cozaar 12,5 mg, 50 mg og 100 mg inneholder kalium i følgende mengder: henholdsvis 1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) og 8,48 mg (0,216 mEq).

Cozaar 12,5 mg tabletter inneholder også karnaubavoks (E903), titandioksid (E171) og indigokarmin (E132) aluminium lake.

Cozaar 50 mg tabletter inneholder også karnaubavoks (E903) og titandioksid (E171).

Cozaar 100 mg tabletter inneholder også karnaubavoks (E903) og titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

HDPE-bokser: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumfolie i pakninger på 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 eller 500 tabletter og en endosepakning på 28 tabletter til bruk på sykehus. HDPE-boks med 100 tabletter.

Cozaar 50 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumfolie i pakninger på 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 eller 500 tabletter og endosepakninger på 28, 56 og 98 tabletter til bruk på sykehus. HDPE-boks med 100 eller 300 tabletter.

100 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumfolie i pakninger på 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter og endosepakninger på 28, 56 og 98 tabletter til bruk på sykehus. HDPE-boks med 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12,5 mg: 97-2003
50 mg: 00-8059
100 mg: 01-6335

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

12,5 mg: 22.02.1999
50 mg: 08.12.1994
100 mg: 29.11.2001

Dato for siste fornyelse:

12,5 mg: 31.12.2009
50 mg: 31.12.2009
100 mg: 31.12.2009

10. OPPDATERINGSDATO

16.01.2025