

Losartan Aurobindo

Orion Pharma

Filmdragerad tablett 100 mg

Avregistreringsdatum: 2021-05-27 (Tillhandahålls ej) (Vita till benvita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglad med "E" på ena sidan och "47" på den andra sidan. Storleken är 13,1 mm x 6,9 mm.)

angiotensin II-antagonist

Aktiv substans:

Losartan

ATC-kod:

C09CA01

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

Losartan Aurobindo filmdragerad tablett 50 mg och 100 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-09-14.

Indikationer

- Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna samt barn och ungdomar i åldern 6-18 år.
- Behandling av njursjukdom hos vuxna med hypertoni och typ 2-diabetes mellitus med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag som del i en blodtryckssänkande behandling.
- Behandling av kronisk hjärtsvikt hos vuxna patienter när behandling med ACE-(angiotensin-converting enzyme)-hämmare inte är lämpligt på grund av biverkningar, *särskilt hosta*, eller kontraindikation. Patienter med hjärtsvikt som uppnått tillfredsställande effekt med en ACE-hämmare bör inte bytabehandling till losartan. Patienterna ska ha en ejektionsfraktion $\leq 40\%$ och ska vara kliniskt stabila och stå på en etablerad behandlingsregim för kronisk hjärtsvikt vid insättandet.
- För att minska risken för stroke hos vuxna med hypertoni och vänsterkammarrhypertrofi, dokumenterad genom EKG (se avsnitt *Farmakodynamik*: LIFE-studien, Etniskt ursprung).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt *Varningar och försiktighet* och *Förteckning över hjälpämnena*.

Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt *Varningar och försiktighet* och *Graviditet*)

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Samtidig användning av Losartan Aurobindo och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (se avsnitt *Interaktioner* och *Farmakodynamik*)

Dosering

Dosering

Hypertoni

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

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

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

Hjärtsvikt

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med minskad blodvolym

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

Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

6 månader till yngre än 6 år

Säkerhet och effekt för barn i åldern 6 månader till yngre än 6 år har inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt *Farmakodynamik* och *Farmakokinetik* men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

6 år till 18 år

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

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

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

Losartan rekommenderas inte till barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m² då det inte finns tillgängliga data (se även avsnitt *Varningar och försiktighet*). Losartan rekommenderas inte heller till barn med nedsatt leverfunktion (se även avsnitt *Varningar och försiktighet*).

Äldre

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

Losartan Aurobindo filmdragerade tabletter finns tillgängliga i 25 mg, 50 mg och 100 mg.

Administreringssätt

Losartan Aurobindo tabletter ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

Losartan Aurobindo kan tas med eller utan mat.

Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Angioödem. Patienter med angioödem i anamnesen (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) bör övervakas noga (se avsnitt *Biverkningar*).

Hypotoni och elektrolyt-/vätskerubbningar

Symtomatisk hypotoni kan, i synnerhet efter den första dosen och efter doshöjning, förekomma hos patienter med volym- och/eller natriumbrist på grund av kraftig diuretisk terapi, saltfattig kost,

diarré eller kräkning. Dessa tillstånd ska korrigeras före administrering av losartan eller också ska en lägre startdos användas (se avsnitt *Dosering*). Detta gäller även för barn i åldern 6 till 18 år.

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanligt hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och ska åtgärdas. I en klinisk studie på patienter med typ 2-diabetes med nefropati, var incidens en av hyperkalemi högre i gruppen som behandlades med losartan jämfört med placebogrupper (se avsnitt *Biverkningar*). Därför måste kaliumkoncentrationer i plasma samt värden för kreatininclearance noga övervakas. I synnerhet ska patienter med hjärtsvikt och kreatininclearance mellan 30–50 ml/min övervakas noga.

Användning av losartan samtidigt med kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott och saltersättningsmedel som innehåller kalium rekommenderas inte (se avsnitt *Interaktioner*).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska uppgifter som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, ska en lägre dos övervägas hos patienter med en anamnes på nedsatt leverfunktion. Det saknas terapeutisk erfarenhet av losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Därför får inte losartan administreras till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitten *Dosering*, *Kontraindikationer* och *Farmakokinetik*).

Losartan rekommenderas inte till barn med nedsatt leverfunktion (se avsnitt *Dosering*).

Nedsatt njurfunktion

Som en följd av hämningen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet finns rapporter om förändringar av

njurfunktionen, även njursvikt (framför allt hos patienter vars njurfunktion är beroende av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, t.ex. patienter med svår hjärtinsufficiens eller som redan har en störd njurfunktion). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet finns även rapporter om förhöjd blodurea och förhöjt serumkreatinin hos patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos i en ensam kvarvarande njure. Dessa förändringar i njurfunktionen kan vara reversibla efter att behandlingen har avbrutits. Losartan ska användas med försiktighet hos patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos i en ensam kvarvarande njure.

Användning hos barn med nedsatt njurfunktion

Losartan rekommenderas inte till barn med en glomerulär filtrationshastighet på $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ då inga data finns tillgängliga (se avsnitt *Dosering*).

Då njurfunktionen kan försämrats bör den övervakas regelbundet under behandlingen med losartan. Detta gäller särskilt när losartan ges vid förekomst av andra tillstånd (feber, uttorkning) som kan försämra njurfunktionen.

Samtidig användning av losartan och ACE hämmare har visats kunna försämra njurfunktionen. Därför rekommenderas inte samtidig användning (se avsnitt *Interaktioner*).

Njurtransplantation

Det saknas erfarenhet från patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av losartan.

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

Liksom för alla antihypertoni läkemedel kan en kraftig sänkning av blodtrycket hos patienter med ischemisk kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom leda till en myokardinfarkt eller stroke.

Hjärtsvikt

Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan nedsatt njurfunktion, finns det – som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet – en risk för svår arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion.

Det finns inte tillräcklig erfarenhet av losartan hos patienter med hjärtsvikt och samtidig kraftigt nedsatt njurfunktion, hos patienter med allvarlig hjärtsvikt (NYHA klass IV) samt hos patienter med hjärtsvikt och symtomatiska livshotande hjärtarytmier. Därför bör losartan användas med försiktighet hos dessa patientgrupper. Kombinationen losartan och betablockerare bör användas med försiktighet (se avsnitt *Farmakodynamik*).

Aorta- eller mitralisklaffstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Liksom för andra kärlvidgande medel bör särskild försiktighet iakttas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisstenos eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Hjälpämnen

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

Graviditet

Behandling med losartan bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med losartan anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med losartan

avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt *Kontraindikationer* och *Graviditet*).

Övriga varningar och försiktighetsåtgärder

Som konstaterats för ACE-hämmare tycks losartan och övriga angiotensinantagonister sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen på grund av högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni populationen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

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

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Interaktioner

Andra antihypertoni läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten hos losartan. Samtidig användning med andra substanser som kan inducera hypotoni som biverkan (t.ex. tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin), kan öka risken för hypotoni.

Losartan metaboliseras framför allt genom cytokrom P450 (CYP) 2C9 till den aktiva karboxisyrametaboliten. I en klinisk prövning påvisades att flukonazol (hämmare av CYP2C9) minskar

exponeringen av den aktiva metaboliten med ca 50 %. Det påvisades att samtidig behandling av losartan med rifampicin (inducerare av metabolismenzymen) gav en 40 %-ig minskning av den aktiva metaboliten i plasmakoncentrationen. Den kliniska relevansen av denna effekt är okänd. Ingen skillnad i exponering påvisades vid samtidig behandling med fluvastatin (svag hämmare av CYP2C9).

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II eller dess effekter kan samtidig användning av andra kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika: amilorid, triamteren, spironolakton) eller som kan öka kaliumnivåer (t.ex. heparin), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium leda till förhöjt serumkalium. Samtidig administrering rekommenderas inte.

Vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare finns rapporter om reversibla ökningar av litiumkoncentrationer i serum samt litiumtoxicitet. Det finns rapporter om mycket sällsynta fall även för angiotensin II-receptorantagonister. Samtidig administrering av litium och losartan bör göras med försiktighet. Om kombinationen bedöms vara nödvändig rekommenderas övervakning av litiumnivån i serum.

Om angiotensin II-antagonister administreras samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska medel (dvs. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra i antiinflammatoriska doser och icke-selektiva NSAID-medel), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister eller diuretika och NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, bland annat möjlig akut njursvikt och förhöjt serumkalium, i synnerhet hos patienter som redan tidigare har dålig njurfunktion. Kombinationen ska ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienten ska vara tillräckligt hydrerad och övervakning

av njurfunktionen ska övervägas efter påbörjad kombinationsterapi och regelbundet därefter.

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

Graviditet

Losartan bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt *Varningar och försiktighet*). Losartan är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt *Kontraindikationer* och *Varningar och försiktighet*).

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

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet

(nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se även avsnitt *Prekliniska uppgifter*).

Om exponering för losartan förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt losartan bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se även avsnitt *Kontraindikationer och Varningar och försiktighet*).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av losartan under amning finns, rekommenderas inte losartan utan istället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Trafik

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska man dock ha i åtanke att yrsel eller dåsighet ibland kan uppkomma vid blodtryckssänkande terapi, särskilt i början av behandlingen eller när dosen ökas.

Biverkningar

Losartan har utvärderats i följande kliniska studier:

- i en kontrollerad klinisk studie på >3000 vuxna patienter 18 år och äldre med essentiell hypertoni
- i en kontrollerad klinisk studie på 177 barn med hypertoni i åldern 6 till 16 år

- i en kontrollerad klinisk studie på >9000 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med vänsterkammarmhypertrofi (se LIFE-studien, avsnitt *Farmakodynamik*)
- i kontrollerade kliniska studier på >7700 vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt (se ELITE I, ELITE II-studierna och HEAAL-studien, avsnitt *Farmakodynamik*)
- i en kontrollerad klinisk studie på >1500 patienter 31 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus och proteinuri (se RENAAL-studien, avsnitt *Farmakodynamik*)

I dessa kliniska studier var den vanligast förekommande biverkning en yrsel.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande indelning:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Frekvensen av biverkningar rapporterade från placebokontrollerade kliniska studier och efter marknadsföring

Biverkan	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
	Hypertoni	Hypertensiva patienter med vänsterkammarmhypertrofi	Kronisk hjärtsvikt	Hypertensiva patienter med typ 2 diabetes och njursjukdom	Erfarenheter efter marknadsföring
Blodet och lymfsystemet					

Biverkan	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
anemi			vanliga		ingen känd frekvens
trombocyt openi					ingen känd frekvens
Immunsystemet					
Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner, angioödem * och vasculit **					Sällsynta
Psykiska störningar					
depression					ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet					
yrsel	vanliga	vanliga	vanliga	vanliga	
sömnighet	mindre vanliga				
huvudvärk	mindre vanliga		mindre vanliga		
sömnstörningar	mindre vanliga				

Biverkan	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
parestesi			sällsynta		
migrän					ingen känd frekvens
dysgeusi					ingen känd frekvens
Öron och balansorgan					
vertigo	vanliga	vanliga			
tinnitus					ingen känd frekvens
Hjärtat					
palpitationer	mindre vanliga				
angina pectoris	mindre vanliga				
synkope			sällsynta		
förmaksflimmer			sällsynta		
cerebrovasкуляр händelse			sällsynta		
Blodkärl					
(ortostatisk) hypertoni (inklusive	mindre vanliga		vanliga	vanliga	

Biverkan	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
dosrelaterade ortostatiska effekter) II					
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum					
dyspné			mindre vanliga		
hosta			mindre vanliga		ingen känd frekvens
Magtarmkanalen					
buksmärta	mindre vanliga				
förstoppning	mindre vanliga				
diarre			mindre vanliga		ingen känd frekvens
illamående			mindre vanliga		
kräkning			mindre vanliga		
Lever och gallvägar					
pankreatit					ingen känd frekvens
hepatit					sällsynta

Biverkan	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
onormal leverfunktion					ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad					
urtikaria			mindre vanliga		ingen känd frekvens
pruritus			mindre vanliga		ingen känd frekvens
Klåda	mindre vanliga		mindre vanliga		ingen känd frekvens
ljuskänslighet					ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
myalgi					ingen känd frekvens
artralgi					ingen känd frekvens
rabdomyolys					ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar					
			vanliga		

Biverkan	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
nedsatt njurfunktion					
njursvikt			vanliga		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					
erektil dysfunktion/ impotens					ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
asteni	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
trötthet	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
ödem	mindre vanliga				
sjukdomskänsla					ingen känd frekvens
Undersökningar					
hyperkalemi	vanliga		mindre vanliga †	vanliga ‡	
förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) §	sällsynta				

Biverkan	Frekvens av biverkning för respektive indikation				Övriga
ökning av urea i blodet, serumkreatinin och serumkalium			vanliga		
hyponatremi					ingen känd frekvens
hypoglykemi				vanliga	

* Inklusive svullnad i struphuvudet, glottis, ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (förorsakar luftvägsobstruktion); hos några av dessa patienter har angioödem rapporterats tidigare i samband med administrering av andra läkemedel, inklusive ACE-hämmare.

** Inklusive Henoch-Schönleins purpura.

^{ll} Särskilt hos patienter med minskad blodvolym, t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller vid behandling med höga doser diuretika.

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

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

§ Försvann vanligtvis vid utsättande.

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

Njurar och urinvägar

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

Pediatrik population

Biverkningsprofilen hos barn liknar biverkningsprofilen hos vuxna patienter. Data från barn är begränsade.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Överdosering

Förgiftningssymtom:

Data avseende överdosering hos människa är begränsad. De troligaste tecknen på överdosering torde vara hypotoni och takykardi. Bradykardi kan uppkomma från parasympatisk (vagal) stimulering.

Behandling vid förgiftning:

Om symtomatisk hypotoni skulle förekomma, bör stödjande behandling inledas.

Åtgärder som bör vidtas beror på tiden från intag samt symtomens svårighetsgrad. Stabilisering av hjärt-kärlsystemet bör ges prioritet. Efter oralt intag är behandling med en avvägd dos aktivt kol

indicerad. Därefter ska vitala parametrar övervakas noggrant. Vitala parametrar måste korrigeras om nödvändigt. Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan avlägsnas med hemodialys.

Farmakodynamik

Losartan är en syntetisk peroral angiotensin-II-receptor-antagonist (typ AT_1). Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primära aktiva hormonet i renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertoni. Angiotensin II binder till AT_1 -receptorn som påträffas i många vävnader (t.ex. vaskulär glatt muskulatur, binjurekörtel, njurar och hjärtat) och framkallar flera viktiga biologiska effekter, bland annat vasokonstriktion och frisättningen av aldosteron. Angiotensin II stimulerar även celldelningen i glatt muskulatur.

Losartan blockerar AT_1 -receptorn selektivt. *In vitro* och *in vivo* blockerar både losartan och dess farmakologiskt aktiva karboxylsyrametabolit E-3174 alla fysiologiskt relevanta effekter av angiotensin II, oavsett ursprung eller syntesväg.

Losartan har ingen agonisteffekt och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är viktiga för kardiovaskulär reglering. Losartan hämmar inte heller ACE (kininas II), det enzym som bryter ned bradykinin. Följaktligen förstärks inte heller några oönskade bradykininmedierade effekter.

Under behandling med losartan leder avlägsnandet av angiotensin II:s negativa återkoppling på reninsekretionen till ökad plasma-renin-aktivitet (PRA). Förhöjda PRA-värden leder till förhöjda angiotensin II-värden i plasma. Trots dessa ökningar bibehålls den blodtryckssänkande aktiviteten och hämningen av aldosteronkoncentrationen i plasma, vilket visar på en effektiv

blockad av angiotensin II-receptorn. Efter utsättning av losartan föll värdena för PRA och angiotensin II inom tre dagar till baslinjevärdena.

Såväl losartan som dess huvudsakliga aktiva metabolit har mycket större affinitet för AT₁-receptorn än för AT₂-receptorn. Den aktiva metaboliten är 10 till 40 gånger effektivare än losartan baserat på vikt för vikt.

Hypertonistudier

I kontrollerade kliniska studier gav administrering en gång dagligen av losartan, till patienter med lindrig till måttlig essentiell hypertoni, statistiskt signifikanta minskningar av systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätning av blodtrycket 24 timmar efter dosering jämfört med 5-6 timmar efter dosering påvisade blodtryckssänkande effekt i 24 timmar, med bibehållen naturlig dygnsrytm.

Blodtryckssänkningen i slutet av doseringsintervallet var ca 70-80 % av den effekt som påvisades 5-6 timmar efter dosering.

Utsättning av losartan hos patienter med högt blodtryck resulterade inte i en abrupt höjning av blodtrycket (rebound). Trots den markanta sänkningen av blodtrycket hade losartan ingen kliniskt signifikant effekt på hjärtfrekvensen.

Losartan är lika effektivt för män och kvinnor samt för yngre (under 65 års ålder) och äldre patienter med högt blodtryck.

LIFE-studie

Studien Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) var en randomiserad, trippelblind, aktivkontrollerad studie av 9193 patienter med högt blodtryck i åldrarna 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammarhypertrofi. Patienterna randomiserades till losartan 50 mg eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (<140/90 mmHg) inte uppnåddes tillsattes först hydroklortiazid (12,5 mg) och losartan- eller atenololdosen ökades sedan vid

behov till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertonimedel, med undantag för ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller betablockerare, tillsattes vid behov för att nå målblodtrycket.

Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4,8 år.

Primär endpoint var sammansättningen av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet uppmätt genom en minskning av den kombinerade förekomsten av dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant till likartade nivåer i båda grupperna. Behandling med losartan resulterade i en 13,0 % riskreduktion ($p=0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77–0,98) jämfört med atenolol för patienter som nådde primär sammansatt endpoint.

Detta kunde huvudsakligen hänföras till en minskad förekomst av stroke. Behandling med losartan minskade risken för stroke med 25 % jämfört med atenolol ($p=0,00195$ % konfidensintervall 0,63–0,89). Antal dödsfall i hjärt-kärlsjukdom och hjärtinfarkt skilde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna.

Etniskt ursprung:

I LIFE-studien riskerade svarta patienter, som behandlats med losartan, i högre grad att drabbas av primär sammansatt endpoint, dvs. en kardiovaskulär händelse (t.ex. hjärtinfarkt, dödlighet i hjärt-kärlsjukdom) och i synnerhet stroke, än svarta patienter som behandlats med atenolol. Därför gäller inte resultaten som iakttagits för losartan jämfört med atenolol i LIFE-studien avseende kardiovaskulär morbiditet/mortalitet för svarta patienter med hypertoni och vänsterkammarhypertrofi.

RENAAL-studien

The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL) studien var en kontrollerad klinisk studie som genomfördes i hela världen hos 1513 patienter med typ 2-diabetes och proteinuri, med eller utan hypertension.

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

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

Prövare instruerades till att titrera studieläkemedlet till 100 mg dagligen om lämpligt; 72% av patienterna fick 100 mg dagligen under huvuddelen av tiden. Andra blodtryckssänkande läkemedel (diuretika, kalciumflödeshämmare, alfa- eller betablockare och centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel) var tillåtna som tilläggsbehandling beroende på behoven i de båda grupperna.

Patienter följdes upp under 4,6 år (i genomsnitt 3,4 år).

Det primära effektmåttet i studien var sammansatt av fördubblad S-kreatininkoncentration, kronisk njursjukdom (behov av dialys eller njurtransplantation) eller död.

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

njursjukdom ($p=0,01$). Ingen signifikant skillnad sågs mellan de två behandlingsgrupperna med avseende på mortalitet oberoende av orsak.

Tolerabiliteten för losartan var vanligtvis god i denna studie, vilket visades genom en låg incidens av avbrott i behandling pga biverkningar, som var jämförbar med placebo.

HEAAL-studien

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

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

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

ELITE-I och ELITE-II studierna

I ELITE-studien som utfördes under 48 veckor på 722 patienter med hjärtsvikt (NYHA klass II-IV) observerades ingen skillnad mellan patienter som behandlats med losartan och patienter som behandlats med kaptopril avseende primär endpoint för en långvarig förändring av njurfunktionen.

Observationen i ELITE-studien att losartan, i jämförelse med kaptopril reducerade mortalitetsrisken, bekräftades inte i den efterföljande ELITE-II-studien, som beskrivs nedan.

I ELITE-II-studien jämfördes losartan 50 mg en gång dagligen (startdos 12,5 mg, ökad till 25 mg och sedan 50 mg en gång dagligen) med kaptopril 50 mg tre gånger dagligen (startdos 12,5 mg, ökad till 25 mg och sedan till 50 mg tre gånger dagligen).

Primär endpoint för denna prospektiva studie var den totala mortaliteten.

I denna studie följdes 3152 patienter med hjärtsvikt (NYHA klass II-IV) i nästan två år (median: 1,5 år) för att bestämma om losartan bättre än kaptopril kan reducera total mortalitet. Primär endpoint visade ingen statistisk skillnad för reduktionen av total mortalitet mellan losartan och kaptopril.

I båda kliniska studierna med aktiv jämförelsegrupp (inte placebokontrollerade) hos patienter med hjärtsvikt var tolerabiliteten för losartan bättre än den för kaptopril, baserat på en signifikant lägre utsättningsgrad av terapin på grund av biverkningar och en avsevärt lägre grad av hosta.

En ökad mortalitet observerades i ELITE II i den lilla undergruppen (22 % av alla HF-patienter) som fick betablockerare vid starten (baseline).

Pediatrisk population

Barn och ungdomar med hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten hos losartan fastställdes i en klinisk studie av 177 pediatrika patienter med hypertension i åldern 6 till 16 år, med en kroppsvikt >20 kg och en glomerulär filtreringshastighet >30 ml/min/1,73 m². Patienter som vägde >20 kg till <50 kg fick antingen 2,5, 25 eller 50 mg losartan dagligen och patienter som vägde >50 kg fick antingen 5, 50 eller 100 mg losartan dagligen. I slutet av de tre veckorna sänkte administrering av losartan en gång dagligen blodtryckets dalvärde på ett dosberoende sätt.

Totalt sett påvisades en dosrespons. Dosresponsrelationen blev mycket tydlig i lågdosgruppen jämfört med mellandosgruppen (period I: -6,2 mmHg mot -11,65 mmHg) men dämpades när mellandosgruppen jämfördes med högdosgruppen (period I: -11,65 mmHg mot -12,21 mmHg). De lägsta studerade doserna, 2,5 mg och 5 mg, motsvarande en genomsnittlig daglig dos på 0,07 mg/kg, tycks inte ge stabil blodtryckssänkande effekt.

Dessa resultat bekräftades under studieperiod II där patienter randomiserades med fortsatt losartan eller placebo, efter tre veckors behandling. Skillnaden i höjt blodtryck jämfört med placebo var störst för mellandosgruppen (6,70 mm Hg mellandos mot 5,38 mmHg hög dos). Ökningen av dalvärdet för diastoliskt blodtryck var samma hos patienter som får placebo och hos dem som fortsätter använda lägsta dosen losartan i varje grupp, vilket åter anger att den lägsta dosen i varje grupp inte har någon signifikant blodtryckssänkande effekt.

Det finns inga studier på losartans långtidseffekter på tillväxt, pubertet och generell utveckling. Långtidseffekt av blodtryckssänkande behandling med losartan för att sänka kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i barndomen har inte heller fastställts.

Effekten av losartan på proteinuri utvärderades i en 12-veckors klinisk studie med placebo- och aktiv (amlodipin) kontroll på hypertensiva (N=60) och normotensiva (N=246) barn med proteinuri. Proteinuri definierades som förhållandet protein/kreatinin i urinen $\geq 0,3$. Hypertensiva patienter (i åldern 6 till 18 år) randomiserades till antingen losartan (n=30) eller amlodipin (n=30). De normotensiva patienterna (i åldern 1 till 18 år) randomiserades till antingen losartan (n=122) eller placebo (n=124). Losartan gavs i doser om 0,7 mg/kg till 1,4 mg/kg (upp till maximalt 100 mg per dag). Amlodipin gavs i doser om 0,05 mg/kg till 0,2 mg/kg (upp till maximalt 5 mg per dag).

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

Långtidseffekten av losartan hos barn med proteinuri studerades i upp till 3 år i den öppna säkerhetsuppföljningen i samma studie, till vilken alla patienter som fullföljde den 12-veckor långa grundstudien inbjöds att delta. Totalt påbörjade 268 patienter den

öppna förlängningsdelen och randomiserades igen till losartan (N=134) eller enalapril (N=134) och 109 patienter följdes i ≥ 3 år (studieavslut förbestämt till ≥ 100 patienter som fullföljt 3 års uppföljning i förlängningsperioden). Dosintervallen för losartan och enalapril var 0,30 till 4,42 mg/kg/dag respektive 0,02 till 1,13 mg/kg/dag då det gavs enligt prövarens bedömning. Den maximala dagliga dosen 50 mg vid kroppsvikt < 50 kg och 100 mg vid > 50 kg överskreds inte för de flesta patienter under studiens förlängningsdel.

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

En öppen klinisk studie avseende dosintervall genomfördes för att studera säkerheten och effekten av losartan hos pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6 månader till 6 år. Totalt 101 patienter randomiserades till en av tre öppna startdoser med losartan: en låg dos med 0,1 mg/kg/dag (N=33), en mellandos med 0,3 mg/kg/dag (N=34) eller en hög dos med 0,7 mg/kg/dag (N=34). Av dessa var 27 spädbarn, vilket definierades som barn mellan 6 och 23 månaders ålder. Studieläkemedlet titrerades till nästa

dosnivå vid vecka 3, 6 och 9 för patienter som ännu inte nått önskat blodtryck och som ännu inte nått maximal dos losartan (1,4 mg/kg/dag, utan att överstiga 100 mg/dag).

Av de 99 patienter som behandlades med studieläkemedel fortsatte 90 (90,9%) patienter i den uppföljande studien med återbesök var tredje månad. Behandlingens medellängd var 264 dagar.

Sammanfattningsvis sågs en liknande sänkning i blodtryckets medelvärde från utgångsvärdet mellan alla behandlingsgrupper (ändring från utgångsvärdet i systoliskt blodtryck till vecka 3 var -7,3, -7,6, och -6,7 mmHg för låg- mellan-, respektive hög dosgrupperna ändring från utgångsvärdet i diastoliskt blodtryck till vecka 3 var -8,2, -5,1, och 6,7 mmHg). Det fanns dock ingen statistiskt signifikant dosberoende respons i effekt för systoliskt blodtryck och diastoliskt blodtryck.

Vid doser så höga som 1,4 mg/kg tolererades losartan generellt väl hos barn mellan 6 månader och 6 år med hypertoni efter 12 veckors behandling. Den övergripande säkerhetsprofilen föreföll jämförbar mellan behandlingsgrupperna.

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

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

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

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

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

Farmakokinetik

Absorption

Efter peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår förstapassagemetabolism så att en aktiv karboxylsyrametabolit och andra inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgänglighet för losartan tabletter är ca 33 %. Genomsnittliga toppkoncentrationer av losartan och dess aktiva metabolit nås inom 1 timme respektive 3–4 timmar.

Distribution

Både losartan och dess aktiva metabolit är till ≥ 99 % bundna till plasmaproteiner, främst albumin.

Distributionsvolymen för losartan är 34 liter.

Biotransformation

Ca 14 % av en intravenöst eller peroralt administrerad losartandos omvandlas till dess aktiva metabolit. Efter peroral och intravenös administrering av ^{14}C -märkt losartankalium kan den cirkulerande radioaktiviteten i plasma primärt hänföras till losartan och dess aktiva metabolit. Minimal omvandling av losartan till dess aktiva metabolit sågs hos omkring en procent av de studerade personerna.

Förutom den aktiva metaboliten bildas inaktiva metaboliter.

Eliminering

Plasmaclearance för losartan och dess aktiva metabolit är ca 600 ml/min respektive 50 ml/min.

Njurclearance för losartan och dess aktiva metabolit är ca 74 ml/minut respektive 26 ml/minut.

När losartan administreras peroralt utsöndras ca 4 % av dosen oförändrat i urinen och omkring 6 % av dosen utsöndras i urinen som aktiv metabolit. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär för perorala doser av losartan upp till 200 mg. Efter peroral administrering minskar plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit polyexponentiellt med en terminal halveringstid på ca 2 timmar respektive 6–9 timmar. Vid doseringen på 100 mg en gång dagligen ackumuleras inte losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Såväl gall- som urinutsöndringar bidrar till eliminering av losartan och dess metaboliter. Efter en peroral dos/intravenös

administrering av ^{14}C -märkt losartan hos människa återfinns omkring 35 %/43 % av radioaktiviteten i urinen och 58 %/50 % i feces.

Speciella patientgrupper

Hos äldre hypertonipatienter skiljer sig inte plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit avsevärt från plasmakoncentrationerna hos unga personer med hypertoni.

Hos kvinnliga hypertonipatienter var plasmanivåerna för losartan upp till två gånger så höga som hos manliga hypertonipatienter medan plasmanivåerna för den aktiva metaboliten inte var olika mellan män och kvinnor.

Hos patienter med alkoholindicerad lindrig till måttlig levercirros var plasmanivåerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga manliga försökspersoner (se avsnitten *Dosering* och *Varningar och försiktighet*).

Plasmakoncentrationerna för losartan förändrades inte hos patienter med kreatininclearance över 10 ml/minut. Jämfört med patienter med normal njurfunktion är AUC för losartan ca två gånger större hos hemodialyspatienter.

Plasmakoncentrationerna för den aktiva metaboliten förändrades inte hos patienter med försämrad njurfunktion eller hos hemodialyspatienter.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan avlägsnas med hemodialys.

Farmakokinetik hos barn

Farmakokinetiken för losartan har undersökt på 50 barn med hypertoni från >1 månad till <16 års ålder efter en peroral administrering en gång dagligen på ca 0,54 till 0,77 mg/kg losartan (genomsnittsdoser).

Resultaten visade att den aktiva metaboliten bildas från losartan hos alla åldersgrupper. Resultaten visade ungefär samma farmakokinetiska parametrar för losartan efter peroral

administrering på spädbarn och småbarn, förskolebarn, skolbarn och ungdomar. De farmakokinetiska parametrarna för metaboliten skilde sig i större utsträckning mellan åldersgrupperna. Vid jämförelse mellan förskolebarn och ungdomar var dessa skillnader statistiskt signifikanta. Exponeringen hos spädbarn/småbarn var jämförelsevis hög.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I toxicitetsstudier med upprepade doser inducerade losartan sänkta parametervärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjt urea-N i serum och tillfälligt förhöjda serumkreatininvärden, minskad hjärtvikt (utan en histologisk korrelation) och förändringar i mag-tarmkanalen (slemhinnelesioner, sår, erosioner, blödningar). Liksom för andra ämnen som direkt påverkar renin-angiotensinsystemet har losartan visat sig inducera biverkningar på den sena fosterutvecklingen, resulterande i fosterdöd och missbildningar.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje Losartan Aurobindo 25 mg tablett innehåller 25 mg losartankalium motsvarande 22,90 mg losartan.

Varje Losartan Aurobindo 50 mg tablett innehåller 50 mg losartankalium motsvarande 45,80 mg losartan.

Varje Losartan Aurobindo 100 mg tablett innehåller 100 mg losartankalium motsvarande 91,70 mg losartan.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje Losartan Aurobindo 25 mg tablett innehåller 20 mg laktosmonohydrat.

Varje Losartan Aurobindo 50 mg tablett innehåller 40 mg laktosmonohydrat.

Varje Losartan Aurobindo 100 mg tablett innehåller 80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt *Förteckning över hjälpämnen*.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallincellulosa

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hydroxipropylcellulosa

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 50 mg Vita till benvita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglad med "E" på ena sidan och '4' ' och '6' på var sida om en brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser. Storleken är 10,3 mm x 5,4 mm

Filmdragerad tablett 100 mg Vita till benvita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglad med "E" på ena sidan och "47" på den andra sidan. Storleken är 13,1 mm x 6,9 mm.