

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter

Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter

Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Cozaar 12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg losartankalium.

En Cozaar 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg losartankalium.

En Cozaar 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartankalium.

Hjälpämnen med känd effekt

En Cozaar 12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 24 mg laktos (som laktosmonohydrat).

En Cozaar 50 mg filmdragerad tablett innehåller 24,2 mg laktos (som laktosmonohydrat).

En Cozaar 100 mg filmdragerad tablett innehåller 48,5 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Cozaar 12,5 mg tablett

Blå, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 11 och den andra sidan slät.

Cozaar 50 mg tablett

Vit, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 952 och den andra sidan skårad.

Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

Cozaar 100 mg tablett

Vit, droppformad, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 960 och den andra sidan slät.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna samt barn och ungdomar i åldern 6-18 år.
- Behandling av njursjukdom hos vuxna med hypertoni och typ 2-diabetes mellitus med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag som del i en blodtryckssänkande behandling (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).
- Behandling av kronisk 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

byta behandling till losartan. Patienterna ska ha en ejektionsfraktion $\leq 40\%$ och ska vara kliniskt stabila och stå på en etablerad behandlingsregim för kronisk hjärtsvikt vid insättandet.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Vanlig start- och underhållsdos är 50 mg en gång dagligen för de flesta patienter. Maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 3-6 veckor efter påbörjad behandling. Hos vissa patienter kan ytterligare blodtryckssänkning erhållas genom att öka dosen till 100 mg en gång dagligen (på morgonen).

Losartan kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel, särskilt med diuretika (t ex hydroklortiazid) (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

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

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

som insulin och andra vanligen använda hypoglykemiska läkemedel (t ex sulfonureider, glitazoner och glukosidashämmare).

Hjärtsvikt

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

För att minska risk för stroke hos patienter med hypertoni och vänsterkammarrhypertrofi, 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 4.4).

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 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

6 månader – yngre än 6 år

Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts hos barn i åldrarna 6 månader till 6 år. Tillgänglig data finns beskriven i avsnitt 5.1 och 5.2, men inga rekommendationer avseende dosering kan ges.

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 standarddos 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 4.4).

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

Äldre

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

Administreringsätt

Losartan tabletter ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten. Losartan tabletter kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (som anges i avsnitt 4.4 och 6.1).
- andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av Cozaar och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och Försiktighet

Överkänslighet

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

Hypotoni vid elektrolyt-/vätskerubbningar

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen eller vid dosökning, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller saltbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med losartan

påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras eller startdosen sänkas (se avsnitt 4.2). Detta gäller även barn i åldern 6 till 18 år.

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanliga hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och bör åtgärdas. I en klinisk studie utförd på patienter med typ 2-diabetes och nefropati, var förekomsten av hyperkalemi högre i losartangruppen jämfört med placebogrupper (se avsnitt 4.8). Plasmakoncentrationer av kalium såväl som kreatininclearance bör följas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance mellan 30-50 ml/min.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Losartan rekommenderas inte till barn med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Användning hos barn med nedsatt njurfunktion

Losartan rekommenderas inte till barn med glomerulär filtrationshastighet $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ då inga data finns tillgänglig (se även avsnitt 4.2).

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

Samtidig användning av losartan och ACE-hämmare har visats kunna försämra njurfunktionen. Samtidig användning rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

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

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

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

Hjärtsvikt

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

Den terapeutiska erfarenhet av losartan hos patienter med hjärtsvikt och samtidig kraftigt nedsatt njurfunktion, hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass IV), såväl som hos patienter med hjärtsvikt och symtomatisk livshotande hjärtarytmi är otillräcklig. Kombinationen med losartan och β -blockare bör användas med försiktighet (se avsnitt 5.1).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Hjälpämnen

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

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 4.3 och 4.6).

Övrigt

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

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut

njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Losartan metaboliseras huvudsakligen genom cytokrom P450 (CYP)2C9 till den aktiva karboxisyrmetaboliten. I en klinisk studie fann man att flukonazol (hämmare av CYP2C9) minskar exponeringen av den aktiva metaboliten med cirka 50%. Man såg att samtidig behandling med losartan och rifampicin (inducerare av metabolismenzym) gav en 40%-ig sänkning av den aktiva metabolitens plasmakoncentration. Den kliniska betydelsen av denna effekt är inte fastställd. Ingen skillnad i exponeringen sågs vid samtidig behandling med fluvastatin (svag hämmare av CYP2C9).

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II-systemet eller dess effekter, kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t ex kaliumsparande diuretika: amilorid, triamteren och spironolakton) eller läkemedel som kan höja kaliumnivåerna (t ex heparin, läkemedel som innehåller trimetoprim), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig behandling rekommenderas inte.

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister 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 5.3).

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

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Losartan har utvärderats i följande kliniska studier:

- i en kontrollerad klinisk studie på > 3 000 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 > 9 000 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med vänsterkammahypertrofi (se LIFE-studien, avsnitt 5.1).
- i kontrollerade kliniska studier på > 7 700 vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt (se ELITE I, ELITE II och HEAAL-studien, avsnitt 5.1)
- i en kontrollerad klinisk studie på > 1 500 patienter 31 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus och proteinuri (se RENAAL-studien, avsnitt 5.1)

I dessa kliniska studier var den vanligast förekommande 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. Biverkningsfrekvens identifierad från placebokontrollerade kliniska studier samt erfarenhet efter godkännande

Biverkning	Biverkningsfrekvens per indikation				Annat
	Hyper-toni	Hyper-ten siva patienter	Kronisk hj ärtsvikt	Hypertoni och typ 2-diabetes	

		med vänster-kammarshypertorfi		med njursjukdom	Erfarenhet efter godkännande
Blodet och lymfsystemet					
anemi			vanliga		ingen känd frekvens
trombocytopeni					ingen känd frekvens
Immunsystemet					
överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner, angioödem*, och vaskulit**					sällsynta
Psykiska störningar					
depression					ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet					

yrsel	vanliga	vanliga	vanliga	vanliga	
somnolens	mindre vanliga				
huvudvärk	mindre vanliga		mindre vanliga		
sömnstörningar	mindre vanliga				
parestesier			sällsynta		
migrän					ingen känd frekvens
dysgeusi					ingen känd frekvens
Öron och balansorgan					
vertigo	vanliga	vanliga			
tinnitus					ingen känd frekvens
Hjärtat					
palpitationer	mindre vanliga				
angina pectoris	mindre vanliga				
synkope			sällsynta		
förmaksflimmer			sällsynta		

cerebrova skulär hän delse			sällsynta		
Blodkärl					
(ortostatisk hypotoni (inkluderande dosrelaterade ortostatiska effekter) ***	mindre vanliga		vanliga	vanliga	
Andningsvägar bröstorg och mediastinum					
dyspné			mindre vanliga		
hosta			mindre vanliga		ingen känd frekvens
Magtarmkanalen					
buksmärta	mindre vanliga				
förstoppning	mindre vanliga				
diarré			mindre vanliga		ingen känd frekvens

illamåend e			mindre vanliga		
kräkningar			mindre vanliga		
Lever och gallvägar					
pankreatit					ingen känd frekvens
hepatit					sällsynta
onormal lever-funkt ion					ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad					
urtikaria			mindre vanliga		ingen känd frekvens
pruritus			mindre vanliga		ingen känd frekvens
utslag	mindre vanliga		mindre vanliga		ingen känd frekvens
ljus-känsl ighet					ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
myalgi					

					ingen känd frekvens
artralgi					ingen känd frekvens
rabdo-myoly					ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar					
nedsatt njurfunktion			vanliga		
njursvikt			vanliga		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					
erektildysfunktion/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				

sjukdoms- känsla					ingen känd frekvens
Undersökningar					
hyperkale mi	vanliga		mindre vanliga [†]	vanliga [‡]	
förhöjt ala ninaminotr ansferas (ALAT) [§]	sällsynta				
förhöjda värden av urea i blodet, ser um-kreatin in och ser um-kalium			vanliga		
hypo-natre mi					ingen känd frekvens
hypo-glyk emi				vanliga	

*inkluderande svullnad av larynx, glottis, ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (orsakande luftvägsobstruktion), för vissa av patienterna hade angioödem tidigare rapporterats i samband med behandling med andra läkemedel, inklusive ACE-hämmare

**inkluderande Henoch-Schönleins purpura

*** särskilt hos patienter med minskad blodvolym, t ex patienter med svår hjärtsvikt eller kraftigt diuretikabehandlade patienter
† vanliga hos patienter som fick 150 mg losartan istället för 50 mg losartan

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

§ vanligen reversibla efter utsättande.

Följande ytterligare biverkningar förekom oftare hos patienter som fick losartan än hos patienter 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 4.4).

Pediatrik population

Biverkningsprofilen hos barn liknar biverkningsprofilen hos vuxna patienter.

Data på barn är begränsad.

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom vid toxicitet

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 toxicitet

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 peroralt intag är behandling med en avvägd dos aktivt kol indicerad. Efteråt bör en noggrann uppföljning av vitala parametrar genomföras. Vitala parametrar bör korrigeras om nödvändigt.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Losartan är en syntetisk peroral angiotensin II-receptor (typ AT₁) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primärt aktiva hormonet hos renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertension. Angiotensin II binder till AT₁-receptorn i olika vävnader (t ex vaskulär glatt muskulatur, binjure, njurar och hjärta) och framkallar en rad viktiga fysiologiska effekter, inkluderande vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation hos glatt muskulatur.

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

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

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

Både losartan och dess huvudsakliga aktiva metabolit har en större affinitet till AT_1 -receptorn än till AT_2 -receptorn. Den aktiva metaboliten är 10 till 40 gånger mer aktiv än losartan baserat på viktförhållandet.

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

Administrering av losartankalium till icke-diabetes patienter med hypertension och proteinuri minskar signifikant proteinuri, fraktionell utsöndring av albumin och IgG. Losartan upprätthåller glomerulär filtrationshastighet och minskar filtrationsfraktionen. I allmänhet orsakar losartan en minskning av serumurinsyra

(vanligtvis < 0,4 mg/dl) som var ihållande under kronisk behandling.

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

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

Hypertonistudier

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

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

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

LIFE-studien

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomiserad, trippel-blind studie med aktiv kontroll, hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammarrhypertrofi. Patienter randomiserades till losartan 50 mg en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (< 140/90 mmHg) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan- eller atenololdosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller β -blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målblodtryck.

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

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

Etniskt ursprung

I LIFE-studien hade svarta patienter som behandlades med losartan en högre risk att drabbas av det primära sammansatta effektmåttet dvs kardiovaskulära händelser (t ex hjärtinfarkt, dödlighet i hjärt-kärlsjukdom) och framför allt stroke, jämfört med svarta patienter som behandlades med atenolol.

Resultaten i LIFE-studien för losartan jämfört med atenolol avseende kardiovaskulär morbiditet och mortalitet gäller därför inte för svarta patienter med hypertension och vänsterkammahypertrofi.

RENAAL-studien

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

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

Patienter med proteinuri och med ett S-kreatininvärde mellan 115-265 $\mu\text{mol/l}$ (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 3 834 hjärtsviktpatienter

(NYHA Klass II-IV) i åldern 18 till 98 år som var intoleranta mot behandling med ACE-hämmare. Patienterna randomiserades till att få losartan 50 mg en gång dagligen eller losartan 150 mg, som tillägg till konventionell behandling exkluderande ACE-hämmare.

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

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

ELITE I- och ELITE II-studierna

I ELITE-studien som genomfördes under 48 veckor på 722 patienter med hjärtsvikt (NYHA Klass II-IV) sågs inga skillnader mellan patienter som behandlades med losartan och de patienter som behandlades med captopril med avseende på det primära effektmåttet på långtidsförändringar av njurfunktionen.

Observationen i ELITE-studien, att losartan jämfört med captopril

minskade risken för mortalitet, kunde inte visas i den efterföljande ELITE-II studien, vilken beskrivs nedan.

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

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

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

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

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

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril

Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

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

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

och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrik population

Barn och ungdomar med hypertoni

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

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

Dessa resultat bekräftades under period II i studien, när patienter efter tre veckors behandling randomiserades till fortsatt losartanbehandling eller placebo. Skillnaden i blodtrycksökning jämfört med placebo var störst i medeldos-gruppen (6,70 mmHg i medeldos respektive 5,38 mmHg i högdos). Stegningen av dalvärdet för diastoliskt blodtryck var dock likvärdig hos patienter

som fick placebo och hos de patienter som fortsatt med den lägsta dosen losartan i varje grupp; återigen en antydning att den lägsta dosen i varje grupp inte gav en signifikant blodtryckssänkande effekt.

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

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

Sammantaget, efter 12 veckors behandling, uppvisade patienter som fick losartan en statistiskt signifikant minskning från utgångsvärdet för proteinuri med 36% jämfört med 1% ökning i placebo/amlodipingruppen ($p \leq 0,001$). Hypertensiva patienter som fick losartan uppvisade en minskning från utgångsvärdet för proteinuri med -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) jämfört med +2,4% (95 % CI -22,2;14,1) i amlodipingruppen. Sänkningen av både systoliskt och diastoliskt blodtryck var större i losartangruppen

(-5,5/-3,8 mmHg) jämfört med amlodipingruppen (-0,1/+0,8 mmHg). Hos normotensiva barn såg man en liten blodtryckssänkning i losartangruppen (-3,7/-3,4 mmHg) jämfört med placebo. Ingen signifikant korrelation konstaterades mellan minskad proteinuri och blodtryck, det är dock möjligt att minskningen av proteinuri i gruppen som behandlades med losartan delvis berodde på sänkningen i blodtryck.

Långtidseffekten av losartan hos barn med proteinuri studerades i upp till 3 år i den öppna säkerhetsuppföljningen i samma studie, till vilken alla patienter som fullföljde den 12 veckor långa grundstudien inbjöds att delta. Totalt påbörjade 268 patienter den öppna förlängningsdelen och randomiserades igen till losartan (N=134) eller enalapril (N=134) och 109 patienter följdes i ≥ 3 år (studieavslut förbestämt till ≥ 100 patienter som fullföljt 3 års uppföljning i förlängningsperioden). Dosintervallen för losartan och enalapril var 0,30 till 4,42 mg/kg/dag respektive 0,02 till 1,13 mg/kg/dag då det gavs enligt 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/1,73 m²) 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). 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Cirka 14% av intravenös eller peroral dos losartan omvandlas till den aktiva metaboliten.

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

Utöver den aktiva metaboliten, bildas också inaktiva metaboliter.

Eliminering

Plasma clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 600 ml/min respektive 50 ml/min.

Renalt clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 74 ml/min respektive 26 ml/min.

Cirka 4% av en peroral dos utsöndras oförändrad i urinen och cirka 6% utsöndras som aktiv metabolit i urinen. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering med losartankalium upp till 200 mg.

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

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

Speciella patientgrupper

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

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

Hos patienter med mild till måttlig alkoholinducerad levercirros var plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos

unga frivilliga män (se avsnitt 4.2 och 4.4). Plasmakoncentrationer av losartan ändras inte hos patienter med ett kreatininclearance över 10 ml/minut. Jämfört med patienter med normal njurfunktion är AUC för losartan cirka 2 gånger högre hos patienter som genomgår hemodialys.

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

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

Farmakokinetiken hos barn

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mikrokristallin cellulosa (E460)

laktosmonohydrat

pregelatiniserad majsstärkelse

magnesiumstearat (E572)

hyprollos (E463)

hypromellos (E464)

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

Cozaar 12,5 mg tablett innehåller även karnaubavax (E903), titandioxid (E171) och indigokarmin (E132).

Cozaar 50 mg tablett innehåller även karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

Cozaar 100 mg tablett innehåller även karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

HDPE burk: Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i

originalförpackningen. Ljuskänsligt. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cozaar 12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning i kartonger innehållande; 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 eller 500 tabletter samt endosförpackning för sjukhusbruk innehållande 28 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 tabletter.

Cozaar 50 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning i kartonger innehållande; 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 eller 500 tabletter samt endosförpackningar för sjukhusbruk innehållande 28, 56 eller 98 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 eller 300 tabletter.

Cozaar 100 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning i kartonger innehållande; 7, 10, 14, 15, 20,

28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, eller 280 tabletter samt endosförpackningar för sjukhusbruk innehållande 28, 56 eller 98 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cozaar 12,5 mg: 13718

Cozaar 50 mg: 12209

Cozaar 100 mg: 17386

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet:

Cozaar 12,5 mg: 1998-03-20

Cozaar 50 mg: 1994-09-02

Cozaar 100 mg: 2002-02-22

Förnyat godkännande:

Cozaar 12,5 mg: 2009-12-31

Cozaar 50 mg: 2009-12-31

Cozaar 100 mg: 2009-12-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-25