

## Losartan Krka

R F

### KRKA

Filmdragerad tablett 12,5 mg

(Oval, konvex, gul filmdragerad tablett. Dimensioner: 4,0 x 7,0 mm.)

Angiotensin II-antagonist

### Aktiv substans:

Losartan

### ATC-kod:

C09CA01

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Losartan Krka filmdragerad tablett 12,5 mg, 50 mg och 100 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2017-03-07.

## Indikationer

- Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna och hos barn och ungdomar mellan 6-18 år.
- Behandling av njursjukdom hos vuxna patienter med hypertoni och typ 2-diabetes mellitus med proteinuri  $\geq 0,5$  g/dag som del i en blodtryckssänkande behandling.
- Behandling av kronisk hjärtsvikt hos vuxna patienter när behandling med angiotensinkonvertas-(ACE-)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.
- Minska risken för stroke hos vuxna patienter med hypertoni och vänsterkammerhypertrofi, dokumenterad genom EKG (se LIFE-studien, Etniskt ursprung).

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Andra och tredje trimestern av graviditet
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av Losartan Krka och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

## 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).

### ***Hypertensiva patienter med typ 2 diabetes mellitus och proteinuri ≥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).

### ***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.

### ***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.

### ***Pediatrik population***

Data avseende säkerhet och effekt vid behandling av hypertoni är begränsade för losartan hos barn och ungdomar i åldern 6-18 år. Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga hos hypertensiva barn över en månads ålder.

Till patienter som kan svälja tabletter, är den rekommenderade dosen 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 m<sup>2</sup> då det inte finns tillgängliga data.

Losartan rekommenderas inte heller till barn med nedsatt leverfunktion.

### **Äldre**

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

### **Administreringsätt**

Losartantabletter ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

Losartan kan tas med eller utan föda.

## **Varningar och försiktighet**

### **Överkänslighet**

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

### **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. Detta gäller även barn mellan 6-18 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 gruppen som behandlades med losartan jämfört med placebogruppen.

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 eller saltersättningsmedel som innehåller kalium tillsammans med losartan rekommenderas inte.

### **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.

Losartan rekommenderas inte till barn med nedsatt leverfunktion.

### **Nedsatt njurfunktion**

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

### **Användning hos barn med nedsatt njurfunktion**

Losartan rekommenderas inte till barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> då inga data finns tillgänglig. 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.

### **Njurtransplantation**

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

### **Primär hyperaldosteronism**

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

### **Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom**

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

### **Hjärtsvikt**

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

Den terapeutiska erfarenhet av losartan hos patienter med hjärtsvikt och samtidig kraftigt nedsatt njurfunktion, hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass IV), såväl som hos patienter med hjärtsvikt och symtomatisk livshotande hjärtarytmi är otillräcklig. Losartan skall användas med försiktighet i denna patientgrupp. Kombinationen med losartan och  $\beta$ -blockare bör användas med försiktighet.

### **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**

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

### **Graviditet**

Behandling med angiotensin II-receptor antagonister 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.

### **Andra varningar och säkerhetsaspekter**

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

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

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

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 antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av losartan. Samtidig användning med andra substanser som kan inducera blodtryckssänkning som huvudeffekt eller biverkning (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), 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. Samtidig behandling 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.

## Graviditet

Kategori D.

Angiotensin-II antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se Varningar och försiktighet). Angiotensin-II antagonister är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se 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 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.

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

Om exponering av angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptor antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni.

## Amning

Grupp IVa.

Eftersom ingen information angående användning av Losartan Krka under amning finns, rekommenderas inte Losartan Krka utan i stället 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 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.

## 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 vänsterkammarhypertrofi (se LIFE-studien)
- i kontrollerade kliniska studier på >7700 vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt (se ELITE I-studien, ELITE II samt HEAAL-studien)
- i en kontrollerad klinisk studie på >1500 patienter 31 år och äldre med typ 2 diabetes och proteinuri (se RENAAL-studien)

I dessa kliniska studier var den vanligast förekommande biverkningen yrsel.

mycket vanlig ( $\geq 1/10$ )

vanlig ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )

sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )

mycket sällsynt  $< 1/10\ 000$ )

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)

Tabell 1. Förekomsten av biverkningar från placebokontrollerade kliniska studier och erfarenheter efter marknadsföring.

Biverkning	Biverkningsfrekvens per indikation				Övrigt
	Hypertoni	Hypertensiva patienter med vänsterkammarhypertrofi	Kronisk hjärtsvikt	Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>					
Anemi			vanlig		ingen känd frekvens
Trombocytopeni					ingen känd frekvens
<b>Immunsystemet</b>					
Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner, angioödem* samt vaskulit**					sällsynt
<b>Psykiska störningar</b>					
Depression					ingen känd frekvens

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>					
Yrsel	vanlig	vanlig	vanlig	vanlig	
Somnolens	mindre vanlig				
Huvudvärk	mindre vanlig		mindre vanlig		
Sömnstörningar	mindre vanlig				
Parestesier			sällsynt		
Migrän					ingen känd frekvens
Smakförändringar					ingen känd frekvens
<b>Öron och balansorgan</b>					
Vertigo	vanlig	vanlig			
Tinnitus					ingen känd frekvens
<b>Hjärtat</b>					
Palpitationer	mindre vanlig				
Angina pectoris	mindre vanlig				
Synkope			sällsynt		
Förmaksflimmer			sällsynt		
Cerebrovaskulär händelse			sällsynt		
<b>Blodkärl</b>					
(Ortostatisk) hypotoni (inklusive dosrelaterade ortostatiska effekter)***	mindre vanlig		vanlig	vanlig	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>					
Dyspné			mindre vanlig		
Hosta			mindre vanlig		ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>					
Buksmärta	mindre vanlig				
Förstoppning	mindre vanlig				
Diarré			mindre vanlig		ingen känd frekvens
Illamående			mindre vanlig		
Kräkningar			mindre vanlig		
<b>Lever och gallvägar</b>					
Pankreatit					ingen känd frekvens
Hepatit					sällsynt
Onormal leverfunktion					ingen känd frekvens



<b>Hud och subkutan vävnad</b>					
Urtikaria			mindre vanlig		ingen känd frekvens
Pruritus			mindre vanlig		ingen känd frekvens
Utslag	mindre vanlig		mindre vanlig		ingen känd frekvens
Ljuskänslighet					ingen känd frekvens
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>					
Myalgi					ingen känd frekvens
Artralgi					ingen känd frekvens
Rabdomyolys					ingen känd frekvens
<b>Njurar och urinvägar</b>					
Nedsatt njurfunktion			vanlig		
Njursvikt			vanlig		
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>					
Erektildysfunktion/impotens					ingen känd frekvens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>					
Asteni	mindre vanlig	vanlig	mindre vanlig	vanlig	
Trötthet	mindre vanlig	vanlig	mindre vanlig	vanlig	
Ödem	mindre vanlig				
Sjukdomskänsla					ingen känd frekvens
<b>Undersökningar</b>					
Hyperkalemi	vanlig		mindre vanligt	vanligt	
Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)§	sällsynt				
Förhöjda värden av urea i blodet, serumkreatinin och serumkalium			vanlig		
Hyponatremi					ingen känd frekvens
Hypoglykemi				vanlig	

\*Inkluderande svullnad av larynx , glottis, ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (orsakande luftvägsobstruktion); vissa av patienterna hade tidigare rapporterat angioödem vid behandling med andra läkemedel, inklusive ACE hämmare.

\*\* Inkluderande Henoch Schönleins purpura.

\*\*\*särskilt hos patienter med minskad blodvolym t ex patienter med svår hjärtsvikt eller kraftigt diuretikabehandlade patienter.

† Vanlig hos patienter behandlade med 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 biverkningar förekom oftare hos patienter som fick losartan än hos patienter som fick placebo (ingen känd frekvens): ryggvärk, urinvägsinfektion samt 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.

### **Pediatrisk 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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

### **Symtom vid toxicitet**

Begränsade data är tillgängliga med avseende på överdosering hos människa. De troligaste tecknen på överdosering skulle vara hypotoni och takykardi. Bradykardi skulle kunna uppkomma efter parasympatisk (vagal) stimulering.

### **Behandling vid toxicitet**

Om symtomatisk hypotoni uppkommer bör stödjande åtgärder sättas in. Åtgärder som bör vidtas beror på tiden från intag samt symtomens svårighetsgrad. Stabilisering av cirkulationen bör ges prioritet. Efter peroralt intag är behandling med en avvägd dos aktivt kol indicerad. Efteråt bör en noggrann uppföljning av vitala parametrar genomföras. Vitala parametrar bör korrigeras om nödvändigt. Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

## **Farmakodynamik**

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 ökningarna bibehålls blodtryckssänkande effekt och suppresion av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II receptorblockad. Efter utsättning av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivåer till dess utgångsvärden inom 3 dagar.

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

### **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 vänsterkammarhypertrofi. 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  $\beta$ -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 vänsterkammerhypertrofi.

### **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 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 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 IIIV) sågs inga skillnader mellan patienter som behandlades med losartan och de patienter som behandlades med kaptopril med avseende på det primära effektmåttet på långtidsförändringar av njurfunktionen. Observationen i ELITE-studien, att losartan jämfört med kaptopril minskade risken för mortalitet, kunde inte visas i den efterföljande ELITE II-studien, vilken beskrivs nedan.

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

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

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

En ökad mortalitet observerades i ELITE II i den lilla subgrupp (22% av alla hjärtsvikt patienter) som behandlades med  $\beta$ -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 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/1,73m<sup>2</sup>. Patienter som vägde >20 kg till <50 kg fick antingen 2,5 mg, 25 mg eller 50 mg losartan dagligen och patienter som vägde >50 kg fick antingen 5 mg, 50 mg eller 100 mg losartan dagligen. Efter tre veckor resulterade behandling med losartan en gång dagligen i en dosberoende sänkning av dalvärdes-blodtrycket.

Totalt sett observerades en dos-respons. Dos-respons-förhållandet var väldigt uppenbart i lågdosgruppen jämfört med medeldos-gruppen (period I: -6,2 mmHg respektive -11,65 mmHg) men avklingade när man jämförde medeldos-gruppen med högdos-gruppen (period I: -11,65 mmHg respektive -12,21 mmHg). De lägsta studerade doserna, 2,5 mg och 5 mg, motsvarande i genomsnitt en daglig dos på 0,07 mg/kg, verkade inte kunna ge en jämn blodtryckssänkande effekt. Dessa resultat bekräftades under period II i studien, när patienter efter tre veckors behandling randomiserades till fortsatt losartanbehandling eller placebo. Skillnaden i blodtrycksökning jämfört med placebo var störst i medeldos-gruppen (6,70 mmHg i medeldos respektive 5,38 mmHg i högdos). Stegringen 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 % KI -29,9; -51,1) jämfört med +2,4% (95% KI -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 mm Hg). Hos normotensiva barn såg man en liten blodtryckssänkning i losartangruppen (-3,7/-3,4 mm Hg) 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.

## Farmakokinetik

### 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

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

### Biotransformation

Cirka 14% av intravenös eller peroral dos losartan omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter intravenös eller peroral tillförsel av radioaktivt märkt (14C) losartankalium, hör 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 (14C) losartan i människa, återfinns cirka 35%/43% av radioaktiviteten i urinen och 58%/50% i feces.

### Speciella patientgrupper

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

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

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

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.

## **Prekliniska uppgifter**

Gängse 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 (erythrocyter, 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.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Varje filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg, 50 mg eller 100 mg losartankalium, motsvarande 11,4 mg, 45,8 respektive 91,6 mg losartan.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat

Losartan Krka 12,5 mg; 13,7 mg per tablett

Losartan Krka 50 mg: 54,7 mg per tablett

Losartan Krka 100 mg: 109,3 mg per tablett

### **Fullständig förteckning över hjälpämnen**

*Losartan Krka 12.5 mg, 50 mg, 100 mg*



#### *Tablettkärna:*

cellaktos (laktosmonohydrat och cellulosapuder)  
pregelatiniserad stärkelse  
majstärkelse  
mikrokristallin cellulosa  
kolloidal vattenfri kiseldioxid  
magnesiumstearat

#### ***Losartan Krka 12.5 mg***

##### *Filmdragering:*

hypromellos  
talk  
propylenglykol  
titandioxid (E171)  
kinolingult (E104)

#### ***Losartan Krka 50 mg/100 mg***

##### *Filmdragering:*

hypromellos  
talk  
propylenglykol  
titandioxid (E171)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Filmdragerad tablett 12,5 mg* Oval, konvex, gul filmdragerad tablett. Dimensioner: 4,0 x 7,0 mm.

28 tablett(er) blister, 100:80, F

98 tablett(er) blister, 90:-, F

*Filmdragerad tablett 50 mg* Rund, konvex, vit filmdragerad tablett med brytskåra på ena sidan. Diameter: 8,0 mm.

28 tablett(er) blister, 97:26, F

98 tablett(er) blister, 98:40, F

*Filmdragerad tablett 100 mg* Oval, konvex, vit filmdragerad tablett. Dimensioner: 8,0 x 15,0 mm.

28 tablett(er) blister, 84:-, F

98 tablett(er) blister, 117:60, F