

 21. december 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Losartan "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32657

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Losartan "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Losartan "Stada" 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 12,5 mg losartankalium.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Hver filmovertrukket tablet indeholder 24,0 mg lactose (som monohydrat).

Losartan "Stada" 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg losartankalium.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Hver filmovertrukket tablet indeholder 12,1 mg lactose (som monohydrat).

Losartan "Stada" 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg losartankalium.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Hver filmovertrukket tablet indeholder 24,25 mg lactose (som monohydrat).

Losartan "Stada" 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg losartankalium.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Hver filmovertrukket tablet indeholder 48,5 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Losartan "Stada" 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Blå, rund (5 mm i diameter) filmovertrukket tablet.

Losartan "Stada" 25 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund (5 mm i diameter) filmovertrukket tablet med et "E" præget på den ene side.

Losartan "Stada" 50 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund (8 mm i diameter) filmovertrukket tablet med delekærv på den ene side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Losartan "Stada" 100 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund (9,3 mm i diameter) filmovertrukket tablet.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Losartan "Stada" er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne og hos børn og unge i alderen 6-18 år.

Losartan "Stada" er indiceret til behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus med proteinuri ≥ 0,5 g/dag som en del af en antihypertensiv behandling (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Losartan "Stada" er indiceret til behandling af kronisk hjertesvigt hos voksne patienter, når behandling med angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmere ikke anses for egnet på grund af uforligelighed, især hoste, eller kontraindikation. Patienter med hjertesvigt, som er blevet stabiliseret med en ACE-hæmmer, bør ikke skiftes til losartan. Patienterne skal have en venstre ventrikulær ejektionsfraktion ≤ 40 % og bør være klinisk stabile og på et etableret behandlingsregime for kronisk hjertesvigt.

Losartan "Stada" er også indiceret til reduktion af risikoen for slagtilfælde hos voksne hypertensive patienter med venstre ventrikelhypertrofi dokumenteret ved EKG (se pkt. 5.1 LIFE-undersøgelse, Race).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Hypertension

Den sædvanlige start- og vedligeholdelsesdosis er 50 mg én gang dagligt for de fleste patienter. Den maksimale antihypertensive effekt opnås 3-6 uger efter påbegyndelse af behandlingen. Nogle patienter kan få en yderligere fordel ved at øge dosis til 100 mg én gang dagligt (om morgenen).

Losartan kan administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler, især med diuretika (f.eks. hydrochlorthiazid) (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Hypertensive type II diabetespatienter med proteinuri ≥ 0,5 g/dag

Den sædvanlige startdosis er 50 mg én gang dagligt. Dosis kan øges til 100 mg én gang dagligt baseret på blodtryksrespons fra en måned efter påbegyndelse af behandlingen. Losartan kan administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler (f.eks. diuretika, calciumkanalblokkere, alfa- eller betablokkere og centralt virkende lægemidler) (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1) såvel som med insulin og andre almindelige brugte hypoglykæmiske lægemidler (f.eks. sulfonylurinstoffer, glitazoner og glucosidasehæmmere).

Hjerteinsufficiens

Den sædvanlige startdosis af losartan til patienter med hjertesvigt er 12,5 mg én gang dagligt. Dosis bør generelt titreres med ugentlige intervaller (dvs. 12,5 mg dagligt, 25 mg dagligt, 50 mg dagligt, 100 mg dagligt, op til en maksimal dosis på 150 mg én gang dagligt), udfra hvad patienten tolererer.

Reduktion af risikoen for slagtilfælde hos hypertensive patienter med venstre ventrikelhypertrofi dokumenteret ved EKG

Den sædvanlige startdosis er 50 mg losartan én gang dagligt. En lav dosis hydrochlor­thiazid bør tilføjes, og/eller dosis af losartan bør øges til 100 mg én gang dagligt baseret på blodtryksrespons.

*Særlige populationer*

Anvendelse til patienter med intravaskulær volumendepletering:

For patienter med intravaskulær volumendepletering (f.eks. dem, der behandles med højdosis diuretika), bør en startdosis på 25 mg én gang dagligt overvejes (se pkt. 4.4).

Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion og hæmodialysepatienter:

Ingen initial dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter i hæmodialyse.

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion:

En lavere dosis bør overvejes til patienter med nedsat leverfunktion i anamnesen. Der er ingen terapeutisk erfaring hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Derfor er losartan kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

6 måneder – under 6 år

Sikkerheden og effekten af børn i alderen 6 måneder til under 6 år er ikke blevet fastslået. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

6 år til 18 år

For patienter, der kan sluge tabletter, er den anbefalede dosis 25 mg én gang dagligt til patienter >20 til <50 kg. (I særlige tilfælde kan dosis øges til maksimalt 50 mg én gang dagligt). Dosis bør justeres i henhold til blodtryksrespons.

Hos patienter >50 kg er den sædvanlige dosis 50 mg én gang dagligt. I særlige tilfælde kan dosis justeres til maksimalt 100 mg én gang dagligt. Doser over 1,4 mg/kg (eller over 100 mg) dagligt er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter.

Losartan anbefales ikke til børn under 6 år, da begrænsede data er tilgængelige for disse patientgrupper.

Det anbefales ikke til børn med glomerulær filtrationshastighed < 30 ml/min/1,73 m2, da ingen data er tilgængelige (se også pkt. 4.4).

Losartan anbefales heller ikke til børn med nedsat leverfunktion (se også pkt. 4.4).

*Brug hos ældre*

Selvom det bør overvejes at påbegynde behandling med 25 mg hos patienter over 75 år, er dosisjustering normalt ikke nødvendig for ældre.

Administration

Losartan "Stada" er til oral brug.

Losartan "Stada" skal synkes hele med et glas vand.

Losartan "Stada" 50 mg filmovertrukne tabletter kan deles i lige store doser

Losartan "Stada" kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 4.4 og 6.1.
* 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Svært nedsat leverfunktion.
* Samtidig brug af losartan og aliskirenholdige lægemidler er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhed

*Angioødem*. Patienter med angioødem i anamnesen (hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge) bør overvåges nøje (se pkt. 4.8).

Hypotension og elektrolyt-/væskeubalance

Symptomatisk hypotension, især efter den første dosis og efter øgning af dosis, kan forekomme hos patienter med hypovolæmi og/eller med natriummangel, som følge af kraftig diuretikabehandling, saltreduceret kost, diarré eller opkastning. Disse tilstande bør korrigeres før administration af losartan, eller en lavere startdosis bør anvendes (se pkt. 4.2). Dette gælder også for børn i alderen 6 til 18 år.

Elektrolytubalance

Elektrolytforstyrrelser er almindelige hos patienter med nedsat nyrefunktion, med eller uden diabetes, og bør behandles. I et klinisk studie udført med type 2-diabetespatienter med nefropati var forekomsten af hyperkaliæmi højere i gruppen behandlet med losartan sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 4.8). Derfor bør plasmakoncentrationerne af kalium samt kreatininclearance-værdier overvåges nøje, især patienter med hjertesvigt og en kreatininclearance mellem 30-50 ml/min bør monitoreres nøje.

Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge serumkalium (f.eks. trimethoprimholdige produkter) med losartan anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data, som viser signifikant øgede plasmakoncentrationer af losartan hos patienter med cirrose, bør en lavere dosis overvejes til patienter med en anamnese med nedsat leverfunktion. Der er ingen terapeutisk erfaring med losartan hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Derfor må losartan ikke administreres til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Losartan anbefales ikke til børn med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Som en konsekvens af hæmning af renin-angiotensin-systemet er ændringer i nyrefunktionen inklusive nyresvigt blevet rapporteret (især hos patienter, hvis nyrefunktion er afhængig af renin-angiotensin-aldosteron-systemet, såsom dem med alvorlig hjerteinsufficiens eller præeksisterende nyreinsufficiens). Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er stigninger i blodurinstof og serumkreatinin også blevet rapporteret hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en solitær nyre; disse ændringer i nyrefunktionen kan være reversible ved seponering af behandlingen. Losartan bør anvendes med forsigtighed til patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en solitær nyre.

*Anvendes til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion*

Losartan anbefales ikke til børn med glomerulær filtrationshastighed < 30 ml/min/1,73 m2, da der ikke er tilgængelige data (se pkt. 4.2).

Nyrefunktionen bør overvåges regelmæssigt under behandling med losartan, da den kan forværres. Dette gælder især, når losartan gives under tilstedeværelse af andre tilstande (feber, dehydrering), der kan forringe nyrefunktionen.

Samtidig brug af losartan og ACE-hæmmere har vist sig at svække nyrefunktionen. Derfor anbefales samtidig brug ikke (se pkt. 4.5).

Nyretransplantation

Der er ingen erfaring med patienter med nylig nyretransplantation.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke reagere på antihypertensive lægemidler, der virker gennem hæmning af renin-angiotensin-systemet. Derfor frarådes brugen af losartan.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulær sygdom

Som med alle antihypertensive lægemidler, kan for højt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk kardiovaskulær og cerebrovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Hjerteinsufficiens

Hos patienter med hjertesvigt, med eller uden nedsat nyrefunktion, er der - som med andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-systemet - en risiko for svær arteriel hypotension og (ofte akut) nedsat nyrefunktion.

Der er ikke tilstrækkelig terapeutisk erfaring med losartan hos patienter med hjerteinsufficiens og samtidig alvorlig nyreinsufficiens, hos patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA klasse IV) samt hos patienter med hjertesvigt og symptomatisk livstruende hjertearytmier. Derfor bør losartan anvendes med forsigtighed til disse patientgrupper. Kombinationen af losartan og en betablokker bør anvendes med forsigtighed (se pkt. 5.1).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilatorer er særlig forsigtighed indiceret hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Graviditet

Losartan bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med losartan anses for nødvendig, bør patienter, der planlægger graviditet, skifte til alternative antihypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Når graviditet er bekræftet, skal behandlingen med losartan stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er relevant, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Andre advarsler og forholdsregler

Som observeret for angiotensinkonverterende enzymhæmmere er losartan og de andre angiotensin antagonister tilsyneladende mindre effektive til at sænke blodtrykket hos negroide end hos ikke- negroide patienter, muligvis på grund af højere forekomst af lav-renintilstande i den negroide hypertensive befolkning.

Dobbelt blokade af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt blokade af RAAS gennem kombineret brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbeltblokadebehandling anses for at være absolut nødvendig, bør dette kun ske under specialistopsyn og patienten bør være under regelmæssig, tæt overvågning af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig til patienter med diabetisk nefropati.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder laktose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total laktasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre antihypertensiva kan forstærke den blodtrykssænkende effekt af losartan. Samtidig brug med andre stoffer, der kan fremkalde hypotension som en bivirkning (såsom tricykliske antidepressiva, antipsykotika, baclofen og amifostin) kan øge risikoen for hypotension.

Losartan metaboliseres hovedsageligt af cytochrom P450 (CYP)2C9 til den aktive carboxylsyremetabolit. I et klinisk studie blev det fundet, at fluconazol (hæmmer af CYP2C9) reducerer eksponeringen af den aktive metabolit med omkring 50 %. Det blev set, at samtidig behandling med losartan og rifampicin (metabolismeenzyminducer) gav en 40 % reduktion i plasmakoncentrationen af den aktive metabolit. Den kliniske betydning af denne effekt er ikke blevet fastslået. Der blev ikke set nogen forskel i eksponering ved samtidig behandling med fluvastatin (svag hæmmer af CYP2C9).

Som med andre lægemidler, der blokerer angiotensin II-systemet eller dets virkninger, kan samtidig brug af kaliumbesparende lægemidler (f.eks. kaliumbesparende diuretika: amilorid, triamteren og spironolacton) eller lægemidler, der kan øge kaliumniveauet (f.eks. heparin, lægemidler indeholdende trimethoprim), kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, forårsage en stigning i serumkaliumkoncentrationen. Samtidig behandling anbefales ikke.

Reversible stigninger i serumlithium koncentration og -toksicitet er blevet rapporteret ved samtidig brug af lithium- og ACE-hæmmere. Meget sjældne tilfælde er også blevet rapporteret for angiotensin II-receptorantagonister. Kombinationen af lithium og losartan bør anvendes med forsigtighed. Hvis kombinationen skønnes nødvendig, anbefales det, at serumlithiumniveauer overvåges under samtidig behandling.

Når angiotensin II-antagonister gives samtidigt med NSAID'er (dvs. selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og ikke-selektive NSAID'er) kan den antihypertensive effekt svækkes. Samtidig brug af angiotensin II-antagonister eller diuretika med NSAID'er kan føre til en øget risiko for forværring af nyrefunktionen, inklusive mulig akut nyresvigt og en stigning i serumkalium, især hos patienter med allerede eksisterende nyreinsufficiens. Kombinationen bør gives med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter påbegyndelse af samtidig behandling og regelmæssigt derefter.

Data fra kliniske forsøg har vist, at forekomsten af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) er højere med dobbelt blokade af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved kombineret brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren sammenlignet med brugen af et enkelt lægemiddel, der påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Losartan bør ikke anvendes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Losartan er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for fosterskader efter brug af ACE-hæmmere i graviditetens første trimester er ikke klare, men en let øget risiko kan ikke udelukkes. Der mangler kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-antagonister, men lignende risici kan eksistere for denne lægemiddelgruppe. Medmindre fortsat behandling med angiotensin II-antagonister skønnes nødvendig, bør patienter, der planlægger graviditet, skifte til alternativ behandling, hvor sikkerhedsprofilen er veldokumenteret til brug under graviditet.

Hvis graviditet opdages, bør behandling med losartan stoppes øjeblikkeligt, og hvis det er relevant, bør en alternativ behandling påbegyndes.

Behandling med angiotensin II-antagonister i andet og tredje trimester er kendt for at inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, hæmning af kranieforbening) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Hvis eksponering for losartan forekom i andet og tredje trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har brugt losartan, bør observeres nøje for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Da der ikke er information om brugen af losartan under amning, anbefales losartan ikke, og i stedet foretrækkes alternative behandlinger med en bedre dokumenteret sikkerhedsprofil under amning, især når man ammer et nyfødt eller for tidligt spædbarn.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført undersøgelser. Når du kører bil eller betjener maskiner, skal det dog tages i betragtning, at svimmelhed og søvnighed kan forekomme midlertidigt under antihypertensiv behandling. Især ved behandlingsstart eller ved øget dosis.

**4.8 Bivirkninger**

Losartan er blevet evalueret i følgende kliniske studier:

* et kontrolleret klinisk forsøg med >3.000 voksne patienter i alderen 18 år og ældre med essentiel hypertension.
* i et kontrolleret klinisk studie med 177 børn med hypertension i alderen 6 til 16 år.
* i et kontrolleret klinisk studie med >9.000 hypertensive patienter i alderen 55 til 80 år med venstre ventrikelhypertrofi (se LIFE-studiet, pkt. 5.1).
* i kontrollerede kliniske forsøg med >7.700 voksne patienter med kronisk hjertesvigt (se ELITE I, ELITE II og HEAAL-studiet, pkt. 5.1)
* i et kontrolleret klinisk studie med >1.500 patienter i alderen 31 år og ældre med type 2-diabetes mellitus og proteinuri (se RENAAL-studiet, pkt. 5.1)

I disse kliniske studier var den mest almindelige bivirkning svimmelhed.

Bivirkningerne præsenteres inden for hvert frekvensområde i henhold til følgende opdeling:

Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100, <1/10); ualmindelig (≥1/1.000, <1/100); sjælden (≥1/10.000, <1/1.000), meget sjælden <1/10.000), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

**Tabel 1. Hyppigheden for bivirkninger identificeret i placebo-kontrollerede kliniske studier og erfaringer efter markedsføring:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Bivirkning** | **Hyppighed af bivirkning efter indikation** | **Andet** |
|  | **Hypertension** | **Hypertensive patienter med hypertrofi af venstre ventrikel** | **Kronisk hjerte­insufficiens** | **Hypertension og type 2 diabetes med nyresygdom**  | **Erfaringer efter markeds­føring** |
| **Blod og lymfesystem** |
| Anæmi  |  |  | almindelig |  | hyppighed ikke kendt |
| Trombocytopeni |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt |
| **Immunsystemet**  |
| Overfølsomheds­reaktioner, anafylaktiske reaktioner, angioødem\* og vaskulitis\*\* |  |  |  |  | sjælden |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Depression  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt |
| **Nervesystemet**  |
| Svimmelhed  | almindelig | almindelig | almindelig | almindelig |  |
| Søvnighed | ikke almindelig |  |  |  |  |
| Hovedpine | ikke almindelig |  | ikke almindelig |  |  |
| Søvnproblemer  | ikke almindelig |  |  |  |  |
| Paræstesi  |  |  | sjælden  |  |  |
| Migræne  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt |
| Dysgeusi |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt |
| **Øre og labyrint** |
| Vertigo | almindelig | almindelig |  |  |  |
| Tinnitus  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt |
| **Hjerte**  |
| Palpitationer  | ikke almindelig |  |  |  |  |
| Angina pectoris | ikke almindelig |  |  |  |  |
| Synkope  |  |  | sjælden  |  |  |
| Atrieflimren  |  |  | sjælden  |  |  |
| Cerebrovaskulære tilfælde  |  |  | sjælden  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |
| (Ortostatisk) hypotension, herunder dosisrelateret ortostatiske virkninger | Ikke almindelig |  | almindelig  | almindelig  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |
| Dyspnø  |  |  | ikke almindelig |  |  |
| Hoste  |  |  | ikke almindelig |  | hyppighed ikke kendt |
| **Mave-tarm-kanalen**  |
| Mavesmerter  | ikke almindelig |  |  |  |  |
| Obstipation  | ikke almindelig  |  |  |  |  |
| Diarré  |  |  | ikke almindelig  |  | hyppighed ikke kendt |
| Kvalme  |  |  | ikke almindelig |  |  |
| Opkastning  |  |  | ikke almindelig |  |  |
| **Lever og galdeveje** |
| Pankreatitis  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt  |
| Hepatitis  |  |  |  |  | sjælden  |
| Anormal leverfunktion  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt  |
| **Hud og subkutane væv**  |
| Urtikaria  |  |  | ikke almindelig |  | hyppighed ikke kendt  |
| Pruritus  |  |  | ikke almindelig  |  | hyppighed ikke kendt |
| Udslæt  | ikke almindelig |  | ikke almindelig  |  | hyppighed ikke kendt  |
| Lysfølsomhed  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Myalgi  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt  |
| Artralgi  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt  |
| Rhabdomyolyse  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt  |
| **Nyrer og urinveje**  |
| Nedsat nyrefunktion  |  |  | almindelig  |  |  |
| Nyresvigt  |  |  | almindelig  |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae**  |
| Erektil dysfunktion/ impotens |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |
| Asteni  | ikke almindelig | almindelig  | ikke almindelig | almindelig  |  |
| Træthed  | ikke almindelig | almindelig  | ikke almindelig | almindelig  |  |
| Ødem  | ikke almindelig |  |  |  |  |
| Utilpashed  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt  |
| **Undersøgelser** |
| Hyperkaliæmi | almindelig  |  | ikke almindelig†  | almindelig† |  |
| Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT\*) § | sjælden  |  |  |  |  |
| Stigning i blodurinstof, serumkreatinin og serumkalium |  |  | almindelig  |  |  |
| Hyponatriæmi  |  |  |  |  | hyppighed ikke kendt  |
| Hypoglykæmi  |  |  |  | almindelig  |  |

\* Herunder hævelse af larynx, glottis, ansigt, læber, pharynx og/eller tunge (der medfører luftvejsobstruktion). Hos nogle af disse patienter var der rapporter om angioødem i anamnesen i forbindelse med administration af andre lægemidler, herunder ACE-hæmmere.

\*\* Herunder Henoch-Scönlein purpura

║ Især hos patienter med hypovolæmi, f.eks. patienter med alvorligt hjertesvigt eller patienter i behandling med høje doser diuretika.

† Almindelig hos patienter, der fik 150 mg losartan i stedet for 50 mg.

‡ I et klinisk studie med type 2-diabetikere med nefropati, udviklede 9,9 % af patienterne i behandling med losartan tabletter hyperkaliæmi > 5,5 mmol/l og 3,4 % af patienterne i behandling med placebo.

§ Forsvandt normalt efter seponering.

Følgende yderligere bivirkninger forekom hyppigere hos patienter, der fik losartan end placebo (hyppighed ikke kendt): rygsmerter, urinvejsinfektion og influenza-lignende symptomer.

*Nyrer og urinveje:*

Som en konsekvens af hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er der hos risikopatienter rapporteret forandringer i nyrefunktionen herunder nyresvigt. Disse forandringer i nyrefunktionen kan være reversible efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Bivirkningsprofilen for pædiatriske patienter synes at være den samme som for voksne patienter. Data for pædiatriske patienter er begrænsede.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Symptomer på forgiftning*

Der er begrænsede data om overdosering hos mennesker. De mest sandsynlige tegn på overdosering er hypotension og takykardi. Bradykardi kan forekomme ved parasympatisk (vagus) stimulering.

*Behandling af forgiftning*

Hvis symptomatisk hypotension skulle forekomme, bør supporterende behandling igangsættes. Forholdsreglerne afhænger af tidspunktet for indtagelse af medicinen samt symptomernes type og sværhedsgrad. Stabilisering af det kardiovaskulære system bør prioriteres. Efter peroral indtagelse er administration af en tilstrækkelig stor dosis aktivt kul indiceret. Derefter bør de vitale parametre monitoreres nøje. De vitale parametre bør korrigeres efter behov.

Hverken losartan eller den aktive metabolit kan fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-receptor­antagonister. ATC-kode: C09CA01.

Virkningsmekanisme:

Losartan er en syntetisk, peroral angiotensin-II-receptorantagonist (type AT1). Angiotensin-II, der er en potent vasokonstriktor, er det primære aktive hormon i renin-angiotensinsystemet og en betydningsfuld determinant for hypertensions patofysiologi. Angiotensin-II bindes til den AT1-receptor, som findes i mange væv (f.eks. vaskulær glat muskulatur, binyrerne, nyrerne og hjertet), og frembringer mange betydningsfulde biologiske reaktioner, herunder vasokonstriktion og frigørelse af aldosteron.

Angiotensin-II stimulerer også formeringen af celler i den glatte muskulatur.

Losartan blokerer selektivt AT1-receptoren. *In vitro* og *in vivo* blokerer losartan og dets farmakologisk aktive carboxylsyremetabolit E-3174 alle fysiologisk relevante virkninger af angiotensin-II*,* uafhængig af kilde eller syntesevej.

Losartan har ikke en agonistvirkning eller blokerer andre hormonreceptorer eller ionkanaler, som er vigtige for den kardiovaskulære regulering. Desuden hæmmer losartan ikke ACE (kininase II), enzymet som nedbryder bradykinin. Af denne grund finder ingen potensering af bradykinin-medierede virkninger sted.

Under administration af losartan leder fjernelse af angiotensin-II’s negative feed-back på reninsekretionen til øget plasmareninaktivitet (PRA). Øget PRA fører til øget koncentration af angiotensin-II i plasma. Selv med disse stigninger bibeholdes den antihypertensive aktivitet og suppressionen af plasmaaldosteronkoncentrationen, hvilket tyder på effektiv angiotensin-II-receptorblokering.

Efter seponering af losartan faldt PRA og angiotensin-II-værdierne inden for tre dage til værdierne ved baseline.

Både losartan og dets aktive metabolit har en meget større affinitet for AT1-receptoren end for AT2-receptoren. Den aktive metabolit er 10-40 gange mere aktiv end losartan på en vægt til vægt-basis.

Klinisk effekt og sikkerhed

Hypertension studier

I kontrollerede kliniske studier, hvor losartan blev administreret én gang dagligt til patienter med mild til moderat essentiel hypertension, opnåedes statistisk signifikante reduktioner i systolisk og diastolisk blodtryk. Blodtryksmåling 24 timer efter dosis i forhold til 5–6 timer efter dosis viste blodtryksreduktion over 24 timer; den naturlige døgnrytme blev bibeholdt. Blodtryksreduktion ved slutningen af doseringsintervallet var 70 – 80 % af effekten set 5-6 timer efter dosering.

Seponering af losartan hos hypertensive patienter resulterede ikke i en brat stigning i blodtrykket (rebound). På trods af det markante fald i blodtrykket havde losartan ingen klinisk signifikant effekt på hjertefrekvensen.

Losartan er lige effektivt hos mænd og kvinder og hos yngre (under 65 år) og ældre hypertensive patienter.

LIFE-undersøgelsen

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension) var en randomiseret, trippelblindet, aktivt kontrolleret undersøgelse foretaget hos 9193 hypertensive patienter i alderen 55 til 80 år med EKG-diagnosticeret hypertrofi af venstre ventrikel. Patienterne blev randomiseret til losartan 50 mg en gang daglig eller atenolol 50 mg en gang daglig. Hvis det forud fastsatte blodtryk (<140/90 mmHg) ikke blev nået, tilføjedes først hydrochlorthiazid (12,5 mg) og hvis nødvendigt blev dosis af losartan eller atenolol øget til 100 mg en gang daglig. Andre antihypertensiva, undtagen ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister eller beta-blokkere, blev tilføjet hvis dette var nødvendigt for at opnå det ønskede blodtryk.

Den gennemsnitlige opfølgningstid var 4,8 år.

Det primære effektmål var sammensætningen af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet målt ved en reduktion i den kombinerede incidens af kardiovaskulær død, stroke og myokardieinfarkt. Blodtrykket reduceredes signifikant til samme niveau i de to grupper. Behandlingen med losartan resulterede i en risikoreduktion på 13 % (p=0,021, 95 % konfidensinterval 0,77-0,98) sammenlignet med atenolol for patienter, der nåede det primære sammensatte effektmål. Dette skyldtes hovedsageligt en reduktion i incidensen af stroke. Behandling med losartan reducerede risikoen for stroke med 25 % i forhold til

atenolol (p=0,001, 95 % konfidensinterval 0,63-0,89). Hyppigheden af kardiovaskulær død og myokardieinfarkt var ikke signifikant forskellig behandlingsgrupperne imellem.

*Race*

I LIFE-undersøgelsen havde de negroide patienter, der havde fået behandling med losartan, større risiko for at blive ramt af det primære sammensatte effektmål, dvs. en kardiovaskulær hændelse (f.eks. hjerteinfarkt, kardiovaskulær død) og især stroke, end de negroide patienter, som blev behandlet med atenolol. Derfor var de resultater, der sås for losartan sammenlignet med atenolol i LIFE-undersøgelsen med hensyn til kardiovaskulær morbiditet/mortalitet, ikke gældende for negroide patienter med hypertension og hypertrofi af venstre ventrikel.

RENAAL-undersøgelsen

RENAAL-undersøgelsen (The Reduction ofEndpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) var en kontrolleret, klinisk verdensomspændende undersøgelse med 1513 type 2-diabetikere med proteinuri, med eller uden hypertension. 751 patienter blev behandlet med losartan. Målet med undersøgelsen var at vise losartankaliums nyrebeskyttende virkning ud over dets gavnlige indvirkning på blodtrykket.

Patienter med proteinuri og serumkreatinin på 1,3‑3,0 mg/dl blev, i tillæg til konventionel antihypertensiv behandling med undtagelse af ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister, randomiseret til losartan 50 mg en gang daglig, og blev titreret til, hvis nødvendigt, til blodtryksrespons, eller til placebo.

Investigatorerne blev instrueret i at titrere forsøgsmedicinen til 100 mg en gang daglig, hvis dette var relevant; 72 % af patienterne fik 100 mg daglig det meste af tiden. Andre antihypertensive lægemidler (diuretika, calciumantagonister, alfa- og betablokkere samt centralt virkende antihypertensiva) var tilladt som tillægsbehandling efter behov i begge grupper. Patienterne blev fulgt i op til 4,6 år (i gennemsnit 3,4 år). Undersøgelsens primære effektmål var det kombinerede effektmål med fordobling af serumkreatinin, endstage nyresvigt (behov for dialyse eller transplantation) eller død.

Resultaterne viste, at behandling med losartan (327 hændelser) sammenlignet med placebo (359 hændelser) gav 16,1 % risikoreduktion (p=0,022) for, at patienter nåede det primære, samlede effektmål. For følgende individuelle og kombinerede komponenter af de primære effektmål viste resultaterne ligeledes signifikant risikoreduktion i gruppen, der blev behandlet med losartan: 25,3 % risikoreduktion i fordobling af serumkreatinin (p=0,006); 28,6 % risikoreduktion i kronisk nyresvigt (p=0,002); 19,9 % risikoreduktion i kronisk nyresvigt eller død (p=0,009); 21,0 % risikoreduktion i fordobling af serumkreatinin eller kronisk nyresvigt (p=0,01). Ratio af mortalitet af enhver årsag var ikke signifikant forskellig mellem de to behandlingsgrupper. Losartan var i denne undersøgelse generelt veltolereret, dokumenteret ved en seponeringsincidens på grund af bivirkninger svarende til placebos.

HEAAL undersøgelsen

Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) undersøgelsen var en kontrolleret klinisk undersøgelse, der blev gennemført verden over med 3.834 patienter i alderen 18-98 år med hjerteinsufficiens (NYHA klasse II-IV), som var intolerante over for behandling med ACE-hæmmere. Patienterne blev randomiseret til at få losartan 50 mg en gang daglig eller 150 mg på baggrund af konventionel terapi med undtagelse af ACE-hæmmere.

Patienterne blev fulgt i over 4 år (median 4,7 år). Undersøgelsens primære effektmål var det kombinerede effektmål med død af alle årsager eller indlæggelse for hjerteinsufficiens.

Resultaterne viste, at behandling med 150 mg losartan (828 hændelser) sammenlignet med 50 mg losartan (889 hændelser) resulterede i en risikoreduktion på 10,1 % (p=0,027, 95 % konfidensinterval 0,82-0,99) i antallet af patienter, der opnåede det primære sammensatte effektmål. Dette skyldtes hovedsageligt en reduktion af hospitalsindlæggelserne for hjerteinsufficiens. Behandling med 150 mg losartan reducerede risikoen for indlæggelse for hjerteinsufficiens med 13,5 % i forhold til 50 mg losartan (p=0,025 95 % konfidensinterval 0,76-0,98). Hyppigheden af død af alle årsager var ikke signifikant forskellig i behandlingsgrupperne. Nyreinsufficiens, hypotension og hyperkaliæmi var mere almindelige i 150 mg-gruppen end i 50 mg-gruppen, men disse bivirkninger førte ikke til signifikant flere behandlingsophør i 150 mg-gruppen.

ELITE I og II-undersøgelserne

I ELITE-undersøgelsen, som var af 48 ugers varighed, sås hos 722 patienter med hjerteinsufficiens (NYHA klasse II-IV) ingen forskel mellem de patienter, der blev behandlet med losartan og de patienter, der fik captopril med hensyn til det primære effektmål for en langtidsændring i nyrefunktionen. Observationen i ELITE I-undersøgelsen, at losartan reducerede risikoen for dødsfald sammenlignet med captopril, blev ikke bekræftet i den efterfølgende ELITE II-undersøgelse, som beskrives nedenfor.

I ELITE II-undersøgelsen blev losartan 50 mg en gang daglig (startdosis 12,5 mg titreret til 25 mg og derefter 50 mg en gang daglig) sammenlignet med captopril 50 mg tre gange daglig (startdosis 12,5 mg titreret til 25 mg og derefter 50 mg tre gange daglig). Det primære effektmål for denne prospektive undersøgelse var mortalitet af enhver årsag.

I denne undersøgelse blev 3152 patienter med hjerteinsufficiens (NYHA klasse II-IV) fulgt i næsten to år (median 1,5 år) for at undersøge, om losartan reducerede den totale mortalitet bedre end captopril. Det primære effektmål viste ingen statistisk signifikant forskel mellem losartan og captopril i reduktion af mortalitet af enhver årsag.

I begge disse sammenlignende kontrollerede (ikke placebokontrollerede) kliniske undersøgelser af hjerteinsufficienspatienter tåltes losartan generelt bedre end captopril målt ved en signifikant lavere incidens af seponering på grund af bivirkninger og en signifikant lavere incidens af hoste.

Der sås en stigning i mortalitet i ELITE II i den lille undergruppe (22 % af alle HF-patienter), der tog beta-blokkere ved baseline.

Dobbelt blokade af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

To store randomiserede kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone og i kombination med Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt den kombinerede brug af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorblokker. ONTARGET var en undersøgelse udført med patienter med en historie med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus ledsaget af tegn på end-organskade. VA NEPHRON-D var en undersøgelse af patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse undersøgelser har ikke vist nogen signifikant fordel på nyre- og/eller kardiovaskulære udfald og dødelighed, mens der blev observeret en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension sammenlignet med monoterapi. Da deres farmakodynamiske egenskaber ligner hinanden, er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidigt til patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en undersøgelse designet til at teste fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorblokker hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge dele. Undersøgelsen blev afsluttet før tid, fordi der var en øget risiko for et uønsket resultat. Både kardiovaskulær død og slagtilfælde var numerisk mere almindelige i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger af interesse (hyperkalæmi, hypotension og nyreinsufficiens) blev rapporteret med en højere frekvens i aliskiren-gruppen end i placebogruppe.

Pædiatrisk population

*Børn og unge med hypertension*

Losartans antihypertensive virkning blev fastslået i et klinisk studie med 177 hypertensive børn i alderen 6 til 16 år, med en kropsvægt >20 kg og en glomerulær filtrationshastighed >30 ml/min/1,73 m2. Patienter, der vejede >20 kg til <50 kg, fik enten 2,5 mg, 25 mg eller 50 mg losartan dagligt, og patienter, der vejede >50 kg, fik enten 5 mg, 50 mg eller 100 mg losartan dagligt. Efter tre uger resulterede behandling med losartan én gang dagligt i en dosisafhængig reduktion i bundblodtrykket.

Samlet set blev der observeret et dosisrespons. Dosis-respons-forholdet var meget tydeligt i lav-dosis-gruppen sammenlignet med medium-dosis-gruppen (periode I: henholdsvis -6,2 mmHg og -11,65 mmHg), men faldt, når man sammenlignede mellem-dosis-gruppen med højdosis-gruppen (periode I: henholdsvis - 11,65 mmHg og -12,21 mmHg). De laveste undersøgte doser, 2,5 mg og 5 mg, svarende til en gennemsnitlig daglig dosis på 0,07 mg/kg, så ikke ud til at kunne give en konsekvent blodtrykssænkende effekt.

Disse resultater blev bekræftet i periode II af undersøgelsen, hvor patienter efter tre ugers behandling blev randomiseret til fortsat losartanbehandling eller placebo. Forskellen i blodtryksstigning sammenlignet med placebo var størst i middeldosisgruppen (henholdsvis 6,70 mmHg i den mellemste dosis og 5,38 mmHg i den høje dosis). Imidlertid var stigningen i det laveste diastoliske blodtryk ens hos patienter, der fik placebo, og hos patienter, der fortsatte med den laveste dosis losartan i hver gruppe; igen tyder det på, at den laveste dosis i hver gruppe ikke frembragte en signifikant antihypertensiv effekt. Langtidsvirkninger af losartan på vækst, pubertet og generel udvikling er ikke blevet undersøgt. Langtidseffekt af antihypertensiv behandling med losartan til at reducere kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i barndommen er heller ikke blevet fastlagt.

Effekten af losartan på proteinuri blev evalueret i et 12-ugers placebo- og aktivt (amlodipin)-kontrolleret klinisk forsøg med hypertensive (N=60) og normotensive (N=246) børn med proteinuri. Proteinuri blev defineret som urinprotein/kreatinin-forhold ≥0,3. Hypertensive patienter (i alderen 6 til 18 år) blev randomiseret til enten losartan (n=30) eller amlodipin (n=30). De normotensive patienter (i alderen 1 til 18 år) blev randomiseret til enten losartan (n=122) eller placebo (n=124). Losartan blev givet i doser på 0,7 mg/kg til 1,4 mg/kg (op til et maksimum på 100 mg pr. dag). Amlodipin blev givet i doser på 0,05 mg/kg til 0,2 mg/kg (op til et maksimum på 5 mg pr. dag).

Samlet set viste patienter, der fik losartan, efter 12 ugers behandling et statistisk signifikant fald fra baseline i proteinuri på 36 % sammenlignet med en stigning på 1 % i placebo/amlodipin-gruppen (p≤0,001). Hypertensive patienter, der fik losartan, viste et fald fra baseline i proteinuri på -41,5 % (95 % CI -29,9; -51,1) sammenlignet med +2,4 % (95 % CI -22,2; 14, 1) i amlodipingruppen. Reduktionen i både systolisk og diastolisk blodtryk var større i losartangruppen (-5,5/-3,8 mmHg) sammenlignet med amlodipingruppen (-0,1/+0,8 mmHg). Hos normotensive børn blev der set en lille blodtryksreduktion i losartangruppen (-3,7/-3,4 mmHg) sammenlignet med placebo. Der blev ikke fundet nogen signifikant sammenhæng mellem reduceret proteinuri og blodtryk, dog er det muligt, at reduktionen i proteinuri i gruppen behandlet med losartan til dels skyldtes reduktionen i blodtrykket. Langtidseffekten af ​​losartan hos børn med proteinuri blev undersøgt i op til 3 år i den åbne sikkerhedsopfølgning af det samme studie, hvor alle patienter, der gennemførte det 12-ugers primære studie, blev inviteret til at deltage. I alt 268 patienter gik ind i den åbne forlængelsesarm og blev re-randomiseret til losartan (N=134) eller enalapril (N=134), og 109 patienter blev fulgt i ≥3 år (undersøgelses­afslutning forudbestemt ved ≥100 patienter, der afsluttede 3 års opfølgning i forlængelsesperioden). Dosisområderne for losartan og enalapril var henholdsvis 0,30 til 4,42 mg/kg/dag og 0,02 til 1,13 mg/kg/dag, når det gives efter investigators skøn. Den maksimale daglige dosis på 50 mg for legemsvægt <50 kg og 100 mg for >50 kg blev ikke overskredet for de fleste patienter under forlængelsesdelen af undersøgelsen. Som konklusion viser resultaterne af sikkerhedsopfølgningen, at losartan givet i 3 år var veltolereret og førte til vedvarende reduktion af proteinuri uden nævneværdig ændring i glomerulær filtrationshastighed (GFR). Hos normotensive patienter (n=205) havde enalapril en numerisk større effekt på proteinuri (-33,0 % (95 % CI -47,2; -15,0) vs. -16,6 % (95 % CI -34,9 ; 6,8)) og på GFR (9,4) (95 % CI 0,4; 18,4) vs -4,0 (95 % CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m2 )) sammenlignet med losartan. Hos hypertensive patienter (n=49) havde losartan en numerisk større effekt på proteinuri (-44,5 % (95 % CI -64,8; -12,4) vs. -39,5 % (95 % CI -62,5 ; -2,2)) og GFR (18,9) (95 % CI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95 % CI -27,3; 0,6) ml/min/1,73m2).

Et åbent klinisk studie med dosisintervaller blev udført for at undersøge sikkerheden og effekten af losartan hos pædiatriske hypertensive patienter i alderen 6 måneder til 6 år. I alt 101 patienter blev randomiseret til en af tre åbne startdoser af losartan: en lav dosis på 0,1 mg/kg/dag (N=33), en mellemdosis på 0,3 mg/kg/dag (N=34), eller en høj dosis på 0,7 mg/kg/dag (N=34). Af disse var 27 spædbørn, defineret som børn mellem 6 og 23 måneder.

Studielægemidlet blev titreret til næste dosisniveau i uge 3, 6 og 9 for patienter, der endnu ikke havde nået det ønskede blodtryk, og som endnu ikke havde nået den maksimale dosis af losartan (1,4 mg/kg/dag, måtte ikke overstige 100 mg/dag).

Af de 99 patienter, der blev behandlet med studielægemidlet, fortsatte 90 (90,9 %) patienter i opfølgningsstudiet med genbesøg hver tredje måned. Den gennemsnitlige behandlingslængde var 264 dage.

Sammenfattende blev der set en tilsvarende reduktion i middelblodtryk fra baseline mellem alle behandlingsgrupper (ændring i systolisk blodtryk fra baseline til uge 3 var -7,3, -7,6 og -6,7 mmHg for henholdsvis lav-, medium- og høj- dosisgrupperne). Reduktionen i diastolisk blodtryk fra baseline til uge 3 var -8,2, -5,1 og -6,7 mmHg for henholdsvis lav-, medium- og højdosisgrupperne. Der var dog ingen statistisk signifikant dosisafhængig respons på systolisk blodtryk og diastolisk blodtryk.

Ved doser så høje som 1,4 mg/kg blev losartan generelt godt tolereret efter 12 ugers behandling hos børn i alderen 6 måneder til 6 år med hypertension. Den overordnede sikkerhedsprofil så ud til at være sammenlignelig mellem behandlingsgrupperne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes losartan godt og gennemgår first-pass metabolisme, hvorved der dannes en aktiv carboxylsyremetabolit og andre inaktive metabolitter. Den systemiske biotilgængelighed af losartan tabletter er ca. 33 %. Maksimal plasmakoncentration af losartan og dets aktive metabolit nås inden for henholdsvis 1 og 3-4 timer.

Fordeling

≥99 % af både losartan og dets aktive metabolit er bundet til plasmaprotein, hovedsageligt albumin. Fordelingsvolumen af losartan er 34 liter.

Metabolisme

Omkring 14 % af en intravenøs eller oral dosis af losartan omdannes til den aktive metabolit. Efter intravenøs eller oral administration af radioaktivt mærket (14C) losartankalium, stammer den cirkulerende radioaktivitet i plasma hovedsageligt fra losartan og dets aktive metabolit. Minimal omdannelse af losartan til dets aktive metabolit blev set hos ca. 1 % af de undersøgte forsøgspersoner.

Ud over den aktive metabolit dannes også inaktive metabolitter.

Elimination

Plasmaclearance af losartan og dets aktive metabolit er henholdsvis ca. 600 ml/min og 50 ml/min. Renal clearance for losartan og dets aktive metabolit er henholdsvis ca. 74 ml/min og 26 ml/min. Ca. 4 % af en oral dosis udskilles uændret i urinen, og ca. 6 % udskilles som en aktiv metabolit i urinen. Farmakokinetikken af losartan og dets aktive metabolit er lineær ved oral dosering med losartan kalium op til 200 mg.

Efter oral administration falder plasmakoncentrationerne af losartan og dets aktive metabolit multieksponentielt med en terminal halveringstid på henholdsvis ca. 2 og 6-9 timer. Ved en dosis på 100 mg dagligt akkumuleres hverken losartan eller dets aktive metabolit signifikant i plasma.

Udskillelsen af losartan og dets metabolitter via både urin og galde bidrager til eliminering. Efter administration af en oral/intravenøs dosis af radioaktivt mærket (14C) losartan til mennesker genfindes ca. 35 %/43 % af radioaktiviteten i urinen og 58 %/50 % i fæces.

Særlige patientgrupper

Plasmakoncentrationerne af losartan og dets aktive metabolit afviger ikke signifikant mellem ældre og yngre patienter med hypertension.

Plasmakoncentrationerne af losartan var op til 2 gange højere hos hypertensive kvinder end hos hypertensive mænd, hvorimod plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit ikke var forskellige mellem mænd og kvinder.

Hos patienter med mild til moderat alkohol-induceret levercirrhose var plasmakoncentrationerne af losartan og dets aktive metabolit efter oral administration henholdsvis 5 og 1,7 gange højere end hos unge mandlige frivillige (se pkt. 4.2 og 4.4).

Plasmakoncentrationer af losartan ændres ikke hos patienter med en kreatininclearance på mere end 10 ml/minut. Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion er AUC for losartan ca. 2 gange højere hos patienter, der gennemgår hæmodialyse. Plasmakoncentrationer af den aktive metabolit påvirkes ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der gennemgår hæmodialyse.

Hverken losartan eller den aktive metabolit kan elimineres ved hæmodialyse.

Farmakokinetik hos børn

Losartans farmakokinetik er blevet undersøgt hos 50 hypertensive børn i alderen >1 måned til <16 år, hvor det administreredes oralt én gang dagligt, svarende til ca. 0,54 til 0,77 mg/kg losartan (gennemsnitlig dosis).

Resultaterne viste, at den aktive metabolit dannes ud fra losartan i alle aldersgrupper. Resultaterne viste nogenlunde tilsvarende farmakokinetiske parametre for losartan efter oral administration til spædbørn, småbørn, førskolebørn, skolebørn og unge. De farmakokinetiske parametre for metabolitten afveg i større grad mellem aldersgrupperne. Når førskolebørn blev sammenlignet med unge, blev forskellene statistisk signifikante. Eksponeringen hos spædbørn/småbørn var relativt høj.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Konventionelle undersøgelser vedrørende generel farmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet viste ingen særlige risici for mennesker. I toksicitetsundersøgelser med gentagne doser inducerede losartan et fald i parametre for røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), øgede værdier af S-urea-N og forbigående stigninger i S-kreatininværdier, et fald i hjertevægt (uden en histologisk korrelation) og gastrointestinale ændringer (læsioner, sår, erosion og blødning i maveslimhinden). Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, har losartan vist sig at inducere negative virkninger på sen fosterudvikling, hvilket resulterer i fosterdød og misdannelser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Tablet kerne:**

Mikrokrystallinsk cellulose

Prægelatineret majsstivelse

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

**Filmovertræk til Losartan "Stada" 12,5 mg filmovertrukne tabletter:**

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol

Indigo karmin aluminium lak

**Filmovertræk til Losartan "Stada" 25 mg filmovertrukne tabletter, til Losartan "Stada" 50 mg filmovertrukne tabletter og til Losartan "Stada" 100 mg filmovertrukne tabletter:**

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

*Losartan "Stada" 12,5 mg/25 mg*

PVC/PE/PVdC//Al blisterkort indeholdende 21, 28, 30, 56, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter.

eller

PVC/PE/PVdC//Al perforerede enhedsdosisblistere indeholdende 21×1, 28×1, 30×1, 56×1, 98×1 eller 100×1 filmovertrukne tabletter.

*Losartan "Stada" 50 mg/100 mg*

PVC/PE/PVdC//Al blisterkort indeholdende 28, 30, 56, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter

eller

PVC/PE/PVdC//Al perforerede enhedsdosisblistere indeholdende 28×1, 30×1, 56×1, 90×1, 98×1 eller 100×1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er muligvis markedsført

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

12,5 mg: 66707

25 mg: 66710

50 mg: 66711

100 mg: 66712

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. december 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-