

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cozaar 2,5 mg/ml pulver og væske til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose med pulver til mikstur, suspensjon inneholder 500 mg losartankalium. Etter rekonstituering inneholder 1 ml suspensjon 2,5 mg losartankalium.

En flaske rekonstituert suspensjon (200 ml) inneholder 500 mg losartankalium.

Hjelpestoffer:

1 ml rekonstituert suspensjon inneholder 0,296 mg metylhydroksybenzoat, 0,041 mg propylhydroksybenzoat, 50,6 mg sorbitol og 1,275 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til mikstur, suspensjon

Hvitt til off-white pulver.

Løsningen er en uklar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Hypertensjon

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

Losartan kan gis sammen med andre antihypertensive midler, spesielt sammen med diuretika (f. eks. hydroklortiazid).

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

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

Hjertesvikt

Den vanlige startdosen for losartan hos pasienter med hjertesvikt er 12,5 mg én gang daglig. Dosen bør vanligvis titreres med ukentlige intervaller (f. eks. 12,5 mg daglig, 25 mg daglig, 50 mg daglig, 100 mg daglig, opp til maksimal dose på 150 mg én gang daglig) avhengig av hva pasienten tolererer.

Reduksjon i risiko for slag hos hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi dokumentert ved EKG

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

Spesielle pasientgrupper

Bruk hos pasienter med intravaskulær volumdepleksjon:

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

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

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

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon:

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

Pediatrik populasjon

Det finnes bare begrensede data om effekt og sikkerhet av losartan ved behandling av hypertensjon hos barn og ungdom 6-18 år (se pkt. 5.1). Begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig hos hypertensive barn eldre enn 1 måned (se pkt. 5.2).

For pasienter >20 til <50 kg er anbefalt startdose 0,7 mg/kg én gang daglig (opptil 25 mg totalt, i spesielle tilfeller når doser over 25 mg kreves, er maksimaldose 50 mg). Dosen bør justeres i henhold til blodtrykksrespons.

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

For pasienter som kan svelge tablett, er denne legemiddelformen også tilgjengelig.

Losartan anbefales ikke til barn under 6 år på grunn av utilstrekkelig data om sikkerhet og/eller effekt hos disse pasientgruppene.

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

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

Bruk hos eldre

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

Administrering av miksturen

Ryst den uåpnede flasken med losartan mikstur godt før bruk. Press stempelet i overføringskanylen helt inn. Press overføringskanylen inn i tilkoblingsenheten på medisinflasken til det oppnås en tett kobling mellom flasken og tilkoblingsenheten. Snu flasken opp ned med overføringskanylen festet i tilkoblingsenheten på flasken, Dra stempelet tilbake for å trekke legemidlet inn i overføringskanylen. Snu alt sammen igjen. Fjern overføringskanylen og administrer legemidlet. Sett korken på flasken tilbake på plass.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering, se pkt. 6.6.

Losartan kan administreres med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 4.4 og 6.1).
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.6).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitet

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

Hypotensjon og elektrolytt-/væskeubalanse

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

Forstyrrelser i elektrolyttbalansen

Forstyrrelser i elektrolyttbalansen er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og bør behandles. I en klinisk studie hos pasienter med type 2 diabetes med nefropati var insidensen av hyperkalemi høyere i gruppen som ble behandlet med losartan sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 4.8). Plasmakonsentrasjonen av kalium og også kreatininclearance-verdier bør derfor følges nøye, spesielt hos pasienter med hjertesvikt og kreatininclearance 30-50 ml/min. Samtidig bruk av losartan og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd og salterstatninger som inneholder kalium, er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Som følge av at renin-angiotensinsystemet hemmes, er det rapportert om endringer i nyrefunksjonen, inkludert nyresvikt (særlig hos pasienter med nyrefunksjon som er avhengig av renin-angiotensin-

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

Bruk hos barn med nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Nyretransplantasjon

Det finnes ingen erfaring med pasienter med nylig gjennomført nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme

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

Koronar hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom

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

Hjertesvikt

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

Det er ingen tilstrekkelig terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med hjertesvikt og samtidig sterkt nedsatt nyrefunksjon, hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse IV) eller pasienter med hjertesvikt og symptomgivende livstruende hjertearrytmier. Losartan må derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientgruppene. Kombinasjonen av losartan og en betablokker bør brukes med forsiktighet (se pkt. 5.1).

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Graviditet

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

Andre advarsler og forsiktighetsregler

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige tilstander som galaktoseintoleranse, lappaktase mangel spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp laktase deficiency) eller glukosegalaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sorbitol/fruktoseintoleranse

Væsken inneholder sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelige tilstander med fruktoseintoleranse, bør ikke ta dette legemidlet.

Metylhydroksybenzoat og propylhydroksybenzoat.
Kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig forsinket).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Losartan blir hovedsakelig metabolisert av cytokrom P450 (CYP 2C9) til den aktive karboksylsyremetabolitten. I en klinisk studie ble det funnet at flukonazol (hemmer av CYP2C9) reduserer eksponeringen overfor den aktive metabolitten med om lag 50 %. Det ble funnet at samtidig behandling med losartan og rifampicin (indusere av metabolismeenzymer) ga 40 % reduksjon i plasmakonsentrasjonen til den aktive metabolitten. Klinisk relevans av denne effekten er ukjent. Det ble ikke funnet noen forskjell i eksponering ved samtidig behandling med fluvastatin (svak hemmer av CYP2C9).

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Eksponering overfor AIIA-behandling i løpet av andre og tredje trimester induserer human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, retardert skalleforbening) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og skalle er anbefalt dersom eksponering overfor losartan har skjedd fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn med mødre som har tatt losartan, bør observeres nøye for hypotensjon (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Losartan har blitt evaluert i følgende kliniske studier:

- i en kontrollert klinisk studie hos >3000 voksne pasienter fra 18 år og eldre med essensiell hypertensjon
- i en kontrollert klinisk studie hos 177 hypertensive pediatrike pasienter fra 6 til 16 år
- i en kontrollert klinisk studie hos >9000 hypertensive pasienter fra 55 til 80 år med venstre ventrikkelhypertrofi
- i kontrollerte kliniske studier hos >7700 voksne pasienter kronisk hjertesvikt
- i en kontrollert klinisk studie hos >1500 pasienter med type 2 diabetes fra 31 år og eldre med proteinuri

I disse kliniske studiene var svimmelhet den vanligste bivirkningen.

Frekvensen av bivirkninger listet opp nedenfor er definert som følger:

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

Hypertensjon

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, vertigo	Vanlige
	søvnløshet, hodepine, søvnforstyrrelser	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	palpitasjoner, angina pectoris	Mindre vanlige
Karsykdommer	symptomgivende hypotensjon (særlig hos pasienter med intravaskulær volumdeplesjon, f. eks. pasienter med alvorlig hjertefeil eller som er under behandling med høye doser diuretika), doserelaterte ortostatisk effekt, utslett.	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	magesmerter, obstipasjon	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni, tretthet, ødem	Mindre vanlige
Undersøkelser	hyperkalemi	Vanlige
	økning i alanin aminotransferase (ALAT)*	Sjeldne

* gikk vanligvis tilbake ved seponering

Hypertensive pasienter med venstre ventrikkelhypertrofi

I en kontrollert klinisk studie på 9193 hypertensive pasienter mellom 55 til 80 år med venstre ventrikkelhypertrofi, ble følgende bivirkninger rapportert:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet	Vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	vertigo	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni/tretthet	Vanlige

Kronisk hjertesvikt:

I kontrollerte kliniske studier hos pasienter med kronisk hjertesvikt (se ELITE I, ELITE II og HEAAL studien, pkt 5.1) ble følgende bivirkninger rapportert:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, hodepine	Mindre vanlige
	parestesier	Sjeldne
Hjertesykdommer	synkope, atrieflimmer, cerebrovaskulær hendelse	Sjeldne
Karsykdommer	hypotensjon, inkludert ortostatisk hypotensjon	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dyspné, hoste	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	diaré, kvalme, oppkast	Mindre vanlige
Hud-og underhudssykdommer	urtikaria, pruritus, utslett	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni/tretthet	Mindre vanlige
Undersøkelser	økning i blodurea, serumkreatinin og serumkalium	Vanlige
Stoffskifte- og	hyperkalemi	Mindre vanlige*

ernæringsbetingede sykdommer		
Sykdommer i nyre og urinveier	nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt	Vanlige

* vanlig hos pasienter som fikk 150 mg losartan istedenfor 50 mg losartan

Hypertensjon og type 2 diabetes med nyresykdom

I en kontrollert klinisk studie hos 1513 pasienter over 31 år med type 2 diabetes og proteinuri (RENAAL studien, se pkt. 5.1) var de vanligste legemiddelrelaterte bivirkningene som ble rapportert for losartan følgende:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet	Vanlige
Karsykdommer	hypotensjon	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni/tretthet	Vanlige
Undersøkelser	hypoglykemi, hyperkalemi*	Vanlige

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

Følgende bivirkninger forekom oftere hos pasienter som fikk losartan enn hos pasienter som fikk placebo:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi	ikke kjent
Hjertesykdommer	synkope, hjertebank	ikke kjent
Karsykdommer	ortostatisk hypotensjon	ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	diaré	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	ryggsmerter	ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	urinveisinfeksjoner	ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	influenسالiknende symptomer	ikke kjent

Erfaring etter markedsføring

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi, trombocytopeni	ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	tinnitus	ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet:	hypersensitivitet: anafylaktiske reaksjoner, angioødem inkludert hevelse i larynx og glottis som fører til luftveisobstruksjon og/eller hevelser i ansikt, lepper, pharynx og/eller tunge. Hos noen av disse pasientene er angioødem rapportert tidligere i forbindelse med administrasjon av andre legemidler, inkludert ACE hemmere. Vaskulitt, inkludert	Sjeldne

	Henoch-Schönlein purpura	
Nevrologiske sykdommer	migrene	ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hoste	ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	diaré, pankreatitt	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	utilpasshet	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	hepatitt	Sjeldne
	unormal leverfunksjon	ikke kjent
Hud-og underhudssykdommer	urtikaria, pruritus, utslett, fotosensitivitet	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	myalgi, artralgi, rhabdomyolyse	ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	erekttil dysfunksjon/impotens	ikke kjent
Psykiatriske lidelser	depresjon	ikke kjent
Undersøkelser	hyponatremi	ikke kjent

Sykdommer i nyre og urinveier:

Som en konsekvens av hemmingen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet er forandringer i nyrefunksjonen, inkludert nyresvikt, rapportert hos risikopasienter. Disse forandringene i nyrefunksjonen kan være reversible ved seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Bivirkningsprofilen for barn synes å være lik bivirkningsprofilen for voksne. Data for barn er begrenset.

4.9 Overdosering

Forgiftningssymptomer

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

Behandling av forgiftninger

Hvis symptomatisk hypotensjon skulle forekomme bør tilleggsbehandling settes i gang. Tiltakene er avhengig av når legemidlet ble tatt, samt type og alvorlighetsgrad av symptomene. Stabilisering av det kardiovaskulæresystemet bør prioriteres. En tilstrekkelig dose med aktivt kull er indisert etter oralt inntak. Deretter bør vitale parametere følges nøye og korrigeres ved behov. Vitale parametere bør korrigeres om nødvendig. Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes via hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II- reseptorantagonist, enkel ATC-kode: C09CA01

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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

Hypertensjonsstudier

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

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

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

LIFE-studien

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

Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år.

Det primære sammensatte endepunktet var kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, målt som reduksjon i kombinert forekomst av kardiovaskulær død, slag og myokardinfarkt. Blodtrykket ble signifikant senket til samme nivå i de to gruppene. Behandling med losartan resulterte i 13,0 % risikoreduksjon ($p=0,021$, 95 % konfidensintervall 0,770,98) sammenliknet med atenolol for pasienter som oppnådde det primære sammensatte endepunktet. Dette skyldtes hovedsakelig reduksjon i forekomsten av slag. Behandling med losartan reduserte risikoen for slag med 25 % i forhold til atenolol ($p=0,001$ 95 % konfidensintervall 0,63-0,89). Andelen kardiovaskulær død og myokardinfarkt var ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene.

Rase

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

RENAAL-studien

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

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

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

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

Resultatene viste at behandling med losartan (327 tilfeller) sammenliknet med placebo (359 tilfeller) førte til 16,1 % risikoreduksjon ($p=0,022$) i antall pasienter som nådde det primære sammensatte endepunktet. For følgende individuelle og kombinerte komponenter av det primære endepunktet viste resultatene signifikant risikoreduksjon i gruppen som ble behandlet med losartan: 25,3 % risikoreduksjon i dobling av serumkreatinin ($p=0,006$); 28,6 % risikoreduksjon i nyresvikt i slutfasen ($p=0,002$); 19,9 % risikoreduksjon i nyresvikt i slutfasen eller død ($p=0,009$); 21,0 % risikoreduksjon i dobling av serumkreatinin eller nyresvikt i slutfasen ($p=0,01$).

Antall dødsfall uavhengig av årsak var ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene. I denne studien var losartan generelt godt tolerert, vist ved at antall studieavbrudd på grunn av bivirkninger var sammenlignbar med placebogruppen.

HEAAL studien

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

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

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

ELITE I og ELITE II studien

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

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

Hypertensjon hos barn

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

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

Disse resultatene ble bekreftet i løpet av periode II av studien, der pasienter ble randomisert til å fortsette på losartan eller placebo etter tre ukers behandling. Forskjellen i blodtrykksøkning

sammenliknet med placebo var størst i mellomdosegruppen (6,70 mmHg i mellomdosegruppe vs. 5,38 mmHg i høydosegruppen). Økningen i minimumsblodtrykk var den samme hos pasienter som fikk placebo og hos dem som fortsatte med laveste dose losartan i begge gruppene. Dette antyder igjen at den laveste dosen i hver gruppe ikke hadde signifikant antihypertensiv effekt.

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

Hos barn med høyt blodtrykk (N=60) og normalt blodtrykk (N=246) med proteinuri ble effekten av losartan undersøkt i en 12 ukers placebo- og aktivt (amlodipin) kontrollert klinisk studie. Proteinuri ble definert som urin med protein/kreatinforhold $\geq 0,3$. Pasienter med hypertensjon fra 6 til og med 18 år ble randomisert til å ta enten losartan (n=30) eller amlodipin (n=30). Pasienter med normalt blodtrykk (fra 1 til og med 18 år) ble randomisert til enten å ta losartan (n=122) eller placebo (n=124). Losartan ble gitt i doser fra 0,7 mg/kg til 1,4 mg/kg (opptil maksimumsdose på 100 mg daglig). Amlodipin ble gitt i doser fra 0,05 mg/kg til 0,2 mg/kg (opptil maksimumsdose på 5 mg daglig). Samlet sett etter 12 uker med behandling opplevde pasienter som tok losartan, en statistisk signifikant reduksjon i proteinuri fra baseline på 36 %, versus 1 % økning i placebo/amlodipingruppen ($p \leq 0,001$). Pasienter med høyt blodtrykk som tok losartan, opplevde en statistisk signifikant reduksjon i proteinuri fra baseline på -41,5 % (95 % CI -29,9; -5,1) versus +2,4 % (95 % CI -22,2; 14,1) i amlodipingruppen. Nedgangen i både systolisk blodtrykk og diastolisk blodtrykk var større i losartangruppen (-5,5/-3,8 mmHg) enn i amlodipingruppen (-0,1/+0,8 mmHg). Hos barn med normalt blodtrykk ble en liten nedgang i blodtrykket observert i losartangruppen (-3,7/-3,4 mmHg) sammenlignet med placebo. Ingen signifikant sammenheng mellom nedgangen i proteinuri og blodtrykk ble notert. Likevel er det mulig at reduksjonen i blodtrykket delvis var ansvarlig for reduksjonen i proteinuri i losartangruppen. Langtidseffekten av reduksjonen av proteinuri hos barn er ikke undersøkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Metabolisme

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

I tillegg til den aktive metabolitten dannes det inaktive metabolitter.

Eliminasjon

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

Etter oral administrering avtar plasmakonsentrasjonen både for losartan og metabolitten polyeksponensielt, med en terminal halveringstid på henholdsvis 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering av 100 mg én gang daglig akkumuleres verken losartan eller den aktive metabolitten signifikant i plasma.

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

Pasientfaktorer

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

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

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

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

Plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten er ikke endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter på hemodialyse.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes via hemodialyse.

Farmakokinetikk hos pediatrike pasienter

Farmakokinetikken til losartan er undersøkt hos 50 barn med hypertensjon i alderen >1 måned til <16 år etter dosering med ca. 0,54 til 0,77 mg/kg losartan én gang daglig (gjennomsnittsdoser). Resultatene viste at den aktive metabolitten dannes fra losartan i alle aldersgrupper. Resultatene viste omtrent samme farmakokinetiske parametre av losartan etter oral administrering hos nyfødte og små barn, førskolebarn, barn i skolealder og ungdommer. De farmakokinetiske parametrene for metabolitten avvek i større grad mellom aldersgruppene. Når førskolebarn ble sammenliknet med ungdommer, var forskjellene statistisk signifikante. Eksponering hos nyfødte/små barn var sammenlignbart høy.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver
mikrokrystallinsk cellulose (E460)
laktosemonohydrat
pregelatinisert maisstivelse
magnesiumstearat (E572)
hydroksypropylcellulose (E463)
hypromellose (E464)
titandioksid (E171)

Væske

mikrokrystallinsk cellulose
karboksymethylcellulose-natrium
sitronsyre, vannfri
renset vann
xantangummi (E415)
methylhydroksybenzoat (E218)
natriumfosfat, monobasisk, monohydrat
kaliumsorbat (E202)
karragenan kalsiumsulfat trinatrium fosfat
aroma bær citrus søtningsstoff
glyserin
propylhydroksybenzoat (E216)
natriumsitrat, vannfri
sakkarinatrium
sorbitol (E420)
antiskummiddel AF emulsjon (inneholder vann, polydimetylsiloksan, C-14-18, mono- og diglyserider, polyetylglykolstearat og polyetylglykol.)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter rekonstituering: 4 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Settet: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen.
Miksturen oppbevares i kjøleskap ved 2-8°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Følgende komponenter følger med i settet:

- en individuelt pakket aluminium dosepose med pulver som inneholder 500 mg losartankalium. Doseposen består av følgende materialer, fra utsiden til innsiden og laget som er i kontakt med legemidlet: PET/Blekk/Lim/Folie/Lim/PE
- en hvit HDPE-flaske (high-density polyetylen) med 473 ml væske

- en brun PET-flaske (polyetylentereftalat) med barnesikret lokk i polypropylen med 240 ml volum til forberedelse av miksturen
- en 10 ml doseringsprøyte til oral bruk er pakket individuelt i en plastpose sammen med en polyetylen tilkoblingsenhet til flaskehalsen (push-in bottle neck adapter, PIBA)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Losartan mikstur er en hvit til off white væske etter rekonstituering med vedlagt oppløsning.

Rekonstitusjon av Cozaar mikstur [200 ml av 2,5 mg/ml mikstur]:

Tilsett 200 ml væske i den brune 240 ml PET-flasken (polyetylentereftalat). Slå forsiktig på siden av doseposen før den åpnes for å forenkle overføringen av innholdet. Tøm forsiktig alt innholdet i doseposen over i PET-flasken med væske, samtidig som du slår forsiktig på posen og heller på den etter behov. Det er vanlig at det sitter igjen litt rester av pulveret på innsiden av doseposen. Doseposen skal IKKE skylles. Sett på skrukorken på flasken og ryst innholdet godt, slik at det løser seg opp. Etter rekonstitueringen er losartan-miksturen en off-white væske. Ta av skrukorken, sett tilkoblingsenheten på flasken og sett korken tilbake på flasken. Miksturen kan oppbevares i kjøleskap ved 2-8 °C i opptil 4 uker. Ryst miksturen før den skal brukes, og sett den tilbake i kjøleskapet så raskt som mulig.

Kast overskuddet av væsken som ikke brukes ved klargjøring av mikstur.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Nederland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

09-6574

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

17.02.2009

10. OPPDATERINGSDATO

2011-02-11