

## FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Losartan G.L. 100 mg - Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Losartan (als Kalium-Salz).

Sonstige Bestandteile:

Jede Filmtablette enthält 106 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, ovale auf beiden Seiten glatte Filmtabletten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der essenziellen Hypertonie.
- Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit Proteinurie  $\geq 0,5$  g/Tag als Teil einer antihypertensiven Behandlung.
- Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (bei Patienten  $\geq 60$  Jahren), wenn die Behandlung mit ACE-Hemmern wegen Inkompatibilität, *insbesondere Husten*, oder Kontraindikation als nicht geeignet erachtet wird. Die Umstellung eines auf ACE-Hemmer stabil eingestellten Herzinsuffizienzpatienten auf Losartan wird nicht empfohlen. Die Patienten sollten eine linksventrikuläre Auswurffraktion von  $\leq 40\%$  haben und während der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz klinisch stabil sein.
- Reduktion des Schlaganfallrisikos bei hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie (siehe Abschnitt 5.1 „LIFE Studie, ethnische Zugehörigkeit“).

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Losartan-Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Losartan kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

#### Hypertonie

Die übliche Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt für die meisten Patienten 50 mg einmal täglich. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird etwa 3-6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal täglich (morgens) kann bei manchen Patienten zu einem besseren Erfolg führen.

Losartan kann zusammen mit anderen Antihypertonika insbesondere Diuretika (z.B. Hydrochlorothiazid) gegeben werden.

### Hypertonie bei Kindern

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Losartan bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren stehen eingeschränkte Daten zur Behandlung der Hypertonie zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Bei hypertonen Kindern im Alter von mehr als einem Monat stehen eingeschränkt pharmakokinetische Daten zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Für Patienten, die Tabletten schlucken können, beträgt die empfohlene Dosierung 25 mg/einmal täglich bei einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg. In Ausnahmefällen kann die Dosis bis maximal 50 mg einmal täglich erhöht werden. Die Dosierung ist dem individuellen Ansprechen des Blutdrucks anzupassen.

Bei Patienten über 50 kg beträgt die übliche Dosis 50 mg einmal täglich. In Ausnahmefällen kann die Dosis auf maximal 100 mg einmal täglich erhöht werden. Dosierungen über 1,4 mg/kg (oder über 100 mg) täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Die Anwendung von Losartan wird bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe begrenzt Daten zur Verfügung stehen.

Aufgrund fehlender Daten wird Losartan bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Losartan wird auch nicht bei Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Typ-2-Diabetiker mit Hypertonie und Proteinurie $\geq 0,5$ g/Tag

Die übliche Initialdosis beträgt 50 mg einmal täglich. Die Dosis kann ab einem Monat nach Einleitung der Therapie je nach Ansprechen des Blutdrucks auf 100 mg einmal täglich erhöht werden. Losartan kann mit anderen Antihypertonika (z.B. Diuretika, Calciumantagonisten, Alpha- oder Betablockern und zentral wirksamen Arzneimitteln) sowie mit Insulin und anderen häufig eingesetzten Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffen, Glitazonen und Glucosidasehemmern) verabreicht werden.

### Herzinsuffizienz

Die übliche Anfangsdosis von Losartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz beträgt 12,5 mg einmal täglich. Im Allgemeinen sollte die Dosis, abhängig von der individuellen Verträglichkeit, im Abstand von jeweils einer Woche (d.h. 12,5 mg täglich, 25 mg täglich, 50 mg täglich) bis auf die übliche Erhaltungsdosis von 50 mg einmal täglich erhöht werden.

### Reduktion des Schlaganfallrisikos bei hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie

Die übliche Anfangsdosis von Losartan beträgt 50 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom Ansprechen des Blutdrucks sollte eine niedrige Dosis Hydrochlorothiazid zusätzlich verabreicht und/oder die Dosis von Losartan auf 100 mg einmal täglich erhöht werden.

### Anwendung bei Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust:

Bei Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust (z.B. Patienten, die mit hohen Diuretikadosen behandelt werden), sollte eine Anfangsdosis von 25 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit Hämodialyse:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit Hämodialyse ist keine Änderung der Anfangsdosis erforderlich.

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte sollte eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion. Daher ist Losartan bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Anwendung bei älteren Patienten

Obwohl bei Patienten über 75 Jahren eine niedrigere Initialdosis von 25 mg in Erwägung gezogen werden sollte, ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten im Allgemeinen nicht notwendig.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Überempfindlichkeit

*Angioödem.* Patienten mit einem angioneurotischen Ödem in der Vorgeschichte (Schwellungen von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts

Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Einnahme oder nach Erhöhung der Dosis, kann bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust und/oder Salzverlust durch forcierte Diurese oder hoch dosierte Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Diese Zustände sollten vor der Gabe von Losartan ausgeglichen werden oder es sollte eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Dies gilt ebenso bei Kindern.

#### Störungen des Elektrolythaushalts

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit oder ohne Diabetes mellitus liegt häufig ein Elektrolytungleichgewicht vor, das beachtet werden sollte. In einer klinischen Studie, die mit Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie durchgeführt wurde, trat bei der mit Losartan behandelten Patientengruppe eine Hyperkaliämie häufiger auf als in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.8 unter "Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung – Untersuchungen" sowie unter "Erfahrungen nach Markteinführung – Untersuchungen"). Deshalb sollten die Serum-Kaliumspiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig überwacht werden; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln und kaliumhaltigem Salzersatz mit Losartan wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Leberfunktionsstörungen

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten, die zeigen, dass es zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Losartan bei Patienten mit Leberzirrhose kommt, sollte eine niedrigere Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte in Betracht gezogen werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit Losartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung. Daher darf Losartan Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Losartan wird auch bei Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Nierenfunktionsstörung

Auf Grund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wurde über Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen berichtet (vor allem bei Patienten, deren Nierenfunktion abhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist, wie bei schwerer Herzinsuffizienz oder einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung). Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde auch bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere ein Anstieg von Blut-Harnstoff und Serum-Kreatinin beobachtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Beendigung der Therapie reversibel sein. Losartan sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### *Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Aufgrund fehlender Daten wird Losartan bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Nierenfunktion sollte während der Behandlung mit Losartan regelmäßig überwacht werden, da sie sich verschlechtern kann. Dies gilt besonders dann, wenn Losartan unter anderen, die Nierenfunktion möglicherweise beeinträchtigenden Bedingungen (Fieber, Dehydrierung) gegeben wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Losartan und ACE-Hemmern beeinträchtigt nachweislich die Nierenfunktion. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

#### Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation.

#### Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, die über eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von Losartan nicht empfohlen.

#### Koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankung

Wie mit jeder antihypertensiven Therapie kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zur Folge haben.

#### Herzinsuffizienz

Bei herzinsuffizienten Patienten, mit oder ohne Nierenfunktionsstörung besteht, wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, das Risiko eines starken arteriellen Blutdruckabfalls und einer (oft akuten) Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Es gibt keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Losartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz und begleitender schwerer Nierenfunktionsstörung, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse IV), sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und symptomatischen oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Daher sollte Losartan bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht eingesetzt werden.

Die Kombination von Losartan mit einem Betablocker sollte mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie mit anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

### Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### Schwangerschaft

Eine Therapie mit Losartan sollte während einer Schwangerschaft nicht eingeleitet werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, es sei denn, dass die Fortführung einer Losartan-Therapie als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die Losartan-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

### Sonstige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei ACE-Hemmern beobachtet sind Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offensichtlich weniger wirksam in der Blutdrucksenkung als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe.

Möglicherweise liegt das an einer höheren Prävalenz niedriger Renin-Spiegel in der Population von Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Andere Antihypertonika können die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan verstärken. Andere eine Hypotonie verursachende Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin:

Gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln, deren Haupt- oder Nebenwirkung die Blutdrucksenkung ist, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Losartan wird überwiegend über Cytochrom P450 (CYP)2C9 zum aktiven Carboxylsäuremetaboliten metabolisiert. In einer klinischen Studie wurde berichtet, dass Fluconazol (ein CYP2C9-Hemmer) die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten um ca. 50 % verringert. Eine begleitende Behandlung von Losartan mit Rifampicin (Induktor metabolischer Enzyme) führte zu einer Reduktion der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten um 40 %. Die klinische Bedeutung dieses Effekts ist nicht bekannt. Bei einer begleitenden Behandlung mit Fluvastatin (ein schwacher CYP2C9-Hemmer) wurde keine Beeinflussung der Plasmakonzentration festgestellt.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin-II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die Kalium sparen (z.B. kaliumsparende Diuretika: Amilorid, Triamteren, Spironolacton) oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen (z. B. Heparin) können, von Kalium- oder kaliumhaltigen Salzergänzungsmitteln, zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Anstiege der Serum-Lithium Konzentrationen und Toxizität berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde dies auch bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten berichtet. Deshalb ist die gleichzeitige Gabe von Lithium und Losartan mit Vorsicht durchzuführen. Falls diese Kombination notwendig ist, wird eine Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR; d. h. COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung und nicht-selektive NSAR) gleichzeitig angewendet werden, kann die antihypertensive Wirkung abgeschwächt

werden. Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit NSAR kann besonders bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion zu einem erhöhten Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums, führen.

Diese Kombinationen sollten mit Vorsicht besonders bei älteren Patienten angewendet werden.

Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach sollte in Erwägung gezogen werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Die Anwendung von Losartan im 1. Trimenon der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Losartan im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Daten zum teratogenen Risiko nach Exposition mit einem ACE-Hemmer während des 1. Trimenons der Schwangerschaft sind bisher nicht aussagekräftig, jedoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorhanden sind, ist nicht auszuschließen, dass bei dieser Arzneimittelklasse ähnliche Risiken existieren. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, es sei denn, dass die Fortführung einer Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die Losartan-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Eine Losartan-Exposition im 2. und 3. Trimenon führt beim Menschen bekanntermaßen zu fetotoxischen Effekten (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und zu toxischen Effekten beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie; siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Sollte es ab dem 2. Trimenon einer Schwangerschaft zu einer Losartan-Exposition gekommen sein, sollten Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels durchgeführt werden.

Neugeborene, deren Mütter Losartan eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Losartan in die menschliche Muttermilch übergeht. Bei Ratten geht Losartan jedoch in die Muttermilch über. Aufgrund möglicher schädlicher Wirkungen auf den Säugling ist die Anwendung von Losartan während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen, dass unter antihypertensiver Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In kontrollierten klinischen Studien bei essenzieller Hypertonie, Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie, chronischer Herzinsuffizienz sowie bei Bluthochdruck und Typ-2-Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung war die häufigste Nebenwirkung Schwindel.

##### Hypertonie

In kontrollierten Studien mit Losartan zu essenzieller Hypertonie wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet:

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Benommenheit, Schwindel  
Gelegentlich: Somnolenz, Kopfschmerzen, Schlafstörungen

##### *Herzkrankungen:*

Gelegentlich: Palpitationen, Angina pectoris

##### *Gefäßkrankungen*

Gelegentlich: Symptomatische Hypotonie (insbesondere bei Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust, z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter Behandlung mit hochdosierten Diuretika), dosisabhängige orthostatische Wirkungen, Hautausschlag

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Obstipation

##### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Gelegentlich: Asthenie, Müdigkeit, Ödeme

##### Hypertoniker mit linksventrikulärer Hypertrophie

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Benommenheit

##### *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

Häufig: Vertigo

##### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Asthenie/Müdigkeit

##### Chronische Herzinsuffizienz

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Patienten mit Herzinsuffizienz wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

Gelegentlich: Benommenheit, Kopfschmerzen

Selten:	Parästhesien
<i>Herzerkrankungen</i>	
Selten:	Synkope, Vorhofflimmern, zerebrovaskulärer Insult
<i>Gefäßkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Hypotonie einschließlich orthostatischer Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Gelegentlich:	Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Gelegentlich:	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich:	Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Gelegentlich:	Asthenie/Müdigkeit

#### Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit renaler Beteiligung

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Proteinurie (RENAAL-Studie, siehe Abschnitt 5.1) wurde am häufigsten über folgende Nebenwirkungen berichtet, die mit Losartan im Zusammenhang standen:

<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig:	Benommenheit
<i>Gefäßkrankungen</i>	
Häufig:	Hypotonie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig:	Asthenie/Müdigkeit
<i>Untersuchungen</i>	
Häufig:	Hypoglykämie, Hyperkaliämie

Folgende Nebenwirkungen traten bei Patienten unter Losartan häufiger auf als unter Plazebo:

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Nicht bekannt:	Anämie
<i>Herzerkrankungen</i>	
Nicht bekannt:	Synkope, Palpitationen
<i>Gefäßkrankungen</i>	
Nicht bekannt:	Orthostatische Hypotonie

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Nicht bekannt: Durchfall

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*  
Nicht bekannt: Rückenschmerzen

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*  
Nicht bekannt: Harnwegsinfektionen

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*  
Nicht bekannt: Grippeähnliche Symptome

#### Erfahrungen nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung berichtet:

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*  
Nicht bekannt: Anämie, Thrombozytopenie

*Erkrankungen des Immunsystems*  
Selten: Überempfindlichkeit: Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem einschließlich Schwellung von Larynx und Glottis mit nachfolgender Atemwegsobstruktion und/oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge; bei einigen dieser Patienten wurde über ein Angioödem in der Vorgeschichte in Verbindung mit der Gabe anderer Arzneimittel einschließlich ACE-Hemmern berichtet; Vaskulitis einschließlich Purpura Schoenlein-Henoch

*Erkrankungen des Nervensystems*  
Nicht bekannt: Migräne

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*  
Nicht bekannt: Husten

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*  
Nicht bekannt: Durchfall

*Leber- und Gallenerkrankungen*  
Selten: Hepatitis  
Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*  
Nicht bekannt: Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*  
Nicht bekannt: Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*  
Als Folge einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden bei Risikopatienten Nierenfunktionsstörungen einschließlich Nierenversagen berichtet, die nach Absetzen der Behandlung reversibel sein können (siehe Abschnitt 4.4).

### Untersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien wurden selten klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern mit der Einnahme von Losartan assoziiert. Selten kam es zu einem Anstieg der ALT und dieser war nach Absetzen der Therapie gewöhnlich reversibel. In klinischen Studien zur Hypertonie kam es bei 1,5 % der Patienten zu einer Hyperkaliämie (Serum-Kalium > 5,5 mmol/l). In einer klinischen Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Nephropathie entwickelten 9,9 % der Patienten, die mit Losartan behandelt wurden, und 3,4 % der Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden, eine Hyperkaliämie (> 5,5 mEq/l) (siehe Abschnitt 4.4 „Störungen des Elektrolythaushalts“).

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Herzinsuffizienz-Patienten wurde über einen Anstieg von Blut-Harnstoff, Serum-Kreatinin und Serum-Kalium berichtet.

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern scheint jenem von Erwachsenen ähnlich zu sein. Die Daten zur pädiatrischen Population sind begrenzt.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Intoxikation

Bisher liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen beim Menschen vor. Wahrscheinliche Symptome in Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind Blutdruckabfall, Tachykardie und möglicherweise Bradykardie.

### Behandlung einer Intoxikation

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme und Art und Schwere der Symptome. Die Wiederherstellung stabiler Herzkreislaufverhältnisse sollte im Vordergrund stehen. Nach oraler Aufnahme ist die Gabe ausreichender Mengen von Aktivkohle indiziert. Anschließend müssen die Vitalparameter überwacht und Abweichungen ggf. korrigiert werden.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten.

**ATC-Code:** C09CA01

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonist. Angiotensin II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin II bindet an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z. B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren, Herz), und ruft wichtige biologische Wirkungen hervor, wie beispielsweise Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen.

Losartan blockiert selektiv den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. *In vitro* und *in vivo* hemmen Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung.

Eine agonistische Wirkung besitzt Losartan nicht, auch erfolgt keine Blockierung anderer Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation von Bedeutung

sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung bradykininvermittelter unerwünschter Wirkungen.

Während der Gabe von Losartan führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninbildung zum Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Ein Anstieg der PRA führt zum Anstieg von Angiotensin II im Plasma. Trotz dieses Anstiegs bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteron-Konzentration erhalten, was auf eine effektive Angiotensin II-Rezeptor-Blockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan sanken die PRA- und Angiotensin II-Werte binnen drei Tagen auf die Ausgangswerte.

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine viel größere Affinität für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor als für den AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10- bis 40fach wirksamer auf Gewichtsbasis als Losartan.

### Hypertoniestudien

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie statistisch signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5-6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug etwa 70-80 % des Effekts, der 5-6 Stunden nach der Gabe zu sehen war.

Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung zeigte Losartan keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz.

Losartan ist bei Männern ebenso wirksam wie bei Frauen, bei jüngeren Hypertonikern (unter 65 Jahren) ebenso wie bei älteren.

### LIFE-Studie

Die Losartan-Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE) war eine randomisierte, dreifach-verblindete und aktiv-kontrollierte Studie mit 9193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie.

Die Patienten erhielten zu Beginn randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg einmal täglich. Wenn der Zielblutdruck (< 140/90 mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertonika (nicht jedoch ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Betarezeptorenblocker) in beiden Gruppen zusätzlich gegeben, um das Ziel einer vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks in beiden Gruppen zu erreichen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten, vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion um 13,0 % (p=0,021, 95 % Konfidenzintervall 0,77-0,98) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt. Dies war hauptsächlich auf die Senkung der Schlaganfallsrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan senkte das

relative Risiko für einen Schlaganfall um 25 % ( $p=0,001$ , 95 % Konfidenzintervall 0,63-0,89) im Vergleich zu Atenolol. Die Rate der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

In der LIFE-Studie hatten die mit Losartan behandelten Patienten schwarzer Hautfarbe (6 % der Gesamtpatienten) ein höheres Risiko, den primären zusammengesetzten Endpunkt, d. h. ein kardiovaskuläres Ereignis (z.B. Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod) und insbesondere Schlaganfall zu erleiden, als die mit Atenolol behandelten Patienten schwarzer Hautfarbe. Daher treffen die in der LIFE-Studie beobachteten Ergebnisse von Losartan im Vergleich zu Atenolol bezüglich kardiovaskulärer Morbidität/Mortalität nicht für Patienten mit schwarzer Hautfarbe zu, die an Bluthochdruck und linksventrikulärer Hypertrophie leiden.

#### RENAAL-Studie

Die „Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan“ (RENAAL)-Studie war eine kontrollierte klinische Studie, die weltweit mit 1.513 Typ-2-Diabetikern mit Proteinurie mit oder ohne Hypertonie durchgeführt wurde. 751 Patienten wurden mit Losartan behandelt.

Ziel der Studie war der Nachweis einer über den Nutzen einer Blutdrucksenkung hinausgehenden nephroprotektiven Wirkung von Losartan.

Patienten mit Proteinurie und einem Serumkreatinin von 1,3–3,0 mg/dl erhielten vor dem Hintergrund einer konventionellen antihypertensiven Therapie unter Ausschluss von ACE-Hemmern und Angiotensin II-Antagonisten randomisiert entweder Losartan 50 mg einmal täglich mit der Möglichkeit, die Dosis zur Erreichung der Blutdrucksenkung gegebenenfalls zu erhöhen, oder Placebo. Die Prüfarzte wurden angewiesen, die Studienmedikation bei Bedarf auf 100 mg einmal täglich zu erhöhen. 72% der Patienten nahmen die meiste Zeit die Tagesdosis von 100 mg. Andere Antihypertonika (Diuretika, Calciumantagonisten, Alpha- und Betablocker und zentral wirksame Antihypertonika) waren bei Bedarf in beiden Gruppen als Zusatztherapie erlaubt. Die Patienten wurden bis zu 4,6 Jahre (im Durchschnitt 3,4 Jahre) beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war ein zusammengesetzter Endpunkt aus Verdoppelung des Serumkreatinins, terminalem Nierenversagen (Dialysepflicht oder Transplantation) oder Tod.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Therapie mit Losartan (327 Ereignisse) im Vergleich zu Placebo (359 Ereignisse) das Risiko der Patienten, den primären zusammengesetzten Endpunkt zu erreichen, um 16,1% reduzierte ( $p=0,022$ ). Für die folgenden einzelnen und kombinierten Komponenten des primären Endpunkts zeigten die Ergebnisse in der mit Losartan behandelten Gruppe ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion: 25,3% Risikoreduktion für die Verdoppelung des Serumkreatinins ( $p=0,006$ ); 28,6% Risikoreduktion für die terminale Niereninsuffizienz ( $p=0,002$ ); 19,9% Risikoreduktion für terminale Niereninsuffizienz oder Tod ( $p=0,009$ ); 21,0% Risikoreduktion für Verdoppelung des Serumkreatinins oder terminale Niereninsuffizienz ( $p=0,01$ ).

Bei der Rate der Gesamtmortalität zeigte sich zwischen den beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied. Die der Placebogruppe vergleichbare Rate von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse belegt, dass Losartan in dieser Studie im Allgemeinen gut vertragen wurde.

### ELITE-I- und ELITE-II-Studie

In der ELITE-Studie über 48 Wochen bei 722 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) wurde kein Unterschied hinsichtlich des primären Endpunkts einer langfristigen Änderung der Nierenfunktion zwischen den mit Losartan und den mit Captopril behandelten Patienten beobachtet. Die Beobachtung der ELITE-Studie, dass Losartan das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Captopril verringerte, wurde in der anschließenden ELITE-II-Studie, die nachfolgend beschrieben wird, nicht bestätigt.

In der ELITE-II-Studie wurde Losartan 50 mg einmal täglich (Anfangsdosis 12,5 mg, erhöht auf 25 mg, dann 50 mg einmal täglich) mit Captopril 50 mg dreimal täglich (Anfangsdosis 12,5 mg, erhöht auf 25 mg, dann auf 50 mg dreimal täglich) verglichen. Der primäre Endpunkt dieser prospektiven Studie war die Gesamtmortalität.

In dieser Studie wurden 3152 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) fast zwei Jahre beobachtet (Median: 1,5 Jahre), um festzustellen, ob Losartan Captopril bei der Senkung der Gesamtmortalität überlegen ist. Der primäre Endpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Losartan und Captopril bei der Senkung der Gesamtmortalität.

In beiden Wirkstoff-kontrollierten klinischen Studien (nicht Plazebo-kontrolliert) an Patienten mit Herzinsuffizienz war die Verträglichkeit von Losartan jener von Captopril überlegen, gemessen anhand einer signifikant geringeren Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Wirkungen und einer signifikant geringeren Hustenhäufigkeit.

In der ELITE-II-Studie wurde in der kleinen Subgruppe (22 % aller HI-Patienten) unter Betablockern bei Behandlungsbeginn eine erhöhte Mortalität beobachtet.

### Hypertonie bei Kindern

Die antihypertensive Wirkung von Losartan wurde in einer klinischen Studie mit 177 hypertonen Kindern zwischen 6 und 16 Jahren, mit einem Körpergewicht über 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  untersucht. Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg erhielten entweder 2,5 mg, 25 mg oder 50 mg Losartan täglich. Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg erhielten entweder 5 mg, 50 mg oder 100 mg Losartan täglich. Am Ende der dritten Woche kam es durch die einmal tägliche Losartan-Gabe zu einer dosisabhängigen Senkung des Blutdrucks am Ende des Dosierungsintervalls.

Insgesamt gesehen zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Dosis-Wirkungsbeziehung war im Vergleich der Gruppe mit der niedrigen Dosis zu der mit der mittleren Dosis (Studienabschnitt I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg) sehr offensichtlich, schwächte sich aber im Vergleich der Gruppe mit der mittleren Dosis zu der mit der hohen Dosis (Studienabschnitt I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg) ab. Die niedrigsten in den Studien untersuchten Dosen von 2,5 mg und 5 mg, entsprechend einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,07 mg/kg, zeigten offenbar keine konsistente antihypertensive Wirkung. Diese Ergebnisse wurden im Abschnitt II der Studie, in die die Patienten nach 3 Behandlungswochen zur Weiterführung der Therapie mit Losartan- oder Plazebo randomisiert wurden, bestätigt. Der Unterschied im Blutdruckanstieg im Vergleich zu Plazebo war in der mittleren Dosierungsgruppe am größten (6,70 mmHg bei mittlerer Dosis vs. 5,38 mmHg bei hoher Dosis). Der Anstieg des diastolischen Blutdruckwerts am Ende des Dosierungsintervalls war in der Patientengruppe unter Plazebo und bei Patienten unter der niedrigsten Losartan-Dosis in jeder Gruppe gleich. Dies zeigt ebenfalls, dass die niedrigste Dosis in allen Gruppen keine signifikante antihypertensive Wirkung hatte.

Langzeitwirkungen von Losartan auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirksamkeit der antihypertensiven Therapie mit Losartan in der Kindheit auf die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurde ebenfalls nicht untersucht.

Die Wirkung von Losartan auf eine Proteinurie wurde in einer 12-wöchigen, placebo- und aktivkontrollierten (Amlodipin) Studie mit hypertonen (N=60) und normotonen (N=246) Kindern mit Proteinurie untersucht. Proteinurie wurde als ein Protein/Kreatinin-Verhältnis von  $\geq 0,3$  definiert. Die hypertonen Patienten (im Alter von 6-18 Jahren) erhielten nach der Randomisierung entweder Losartan (n=30) oder Amlodipin (n=30). Die normotensiven Patienten (im Alter von 1-18 Jahren) erhielten nach der Randomisierung entweder Losartan (n=122) oder Placebo (n=124). Losartan wurde in Dosierungen von 0,7 mg/kg bis 1,4 mg/kg (maximal bis zu einer Dosis von 100 mg/Tag) verabreicht. Amlodipin wurde in Dosierungen von 0,05 mg/kg bis 0,2 mg/kg (maximal bis zu einer Dosis von 5 mg/Tag) verabreicht.

Insgesamt zeigte sich nach einer 12-wöchigen Behandlung bei den Patienten, die Losartan erhielten, eine statistisch signifikante Senkung der Proteinurie um 36 % vom Ausgangswert versus einer Erhöhung um 1 % in der Placebo/Amlodipin-Gruppe ( $p \leq 0,001$ ).

Hypertone Patienten, die Losartan einnahmen, zeigten eine Senkung der Proteinurie um -41,5 % vom Ausgangswert (95 % KI -29,4; -51,1) versus + 2,4 % (95 % KI -22,2; 14,1) in der Amlodipin-Gruppe. Die Verminderung des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks war in der Losartan-Gruppe (-5,5/-3,8 mmHg) größer als in der Amlodipin-Gruppe (-0,1/+0,8 mmHg). Bei normotonen Kindern wurde im Vergleich zu Placebo eine geringe Senkung des Blutdrucks in der Losartan-Gruppe (-3,7/-3,4 mmHg) beobachtet.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Verringerung der Proteinurie und des Blutdrucks festgestellt werden, jedoch ist es möglich, dass die Senkung des Blutdrucks in der mit Losartan behandelten Gruppe, zumindest teilweise, für die Verminderung der Proteinurie verantwortlich ist.

Langzeiteffekte auf eine Verminderung der Proteinurie bei Kindern wurden nicht untersucht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Gabe wird Losartan gut absorbiert und unterliegt einem First-Pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Carboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Filmtabletten beträgt ca. 33 %. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan werden in einer Stunde, des aktiven Metaboliten in 3-4 Stunden, erreicht.

### Verteilung

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Metabolit sind zu  $\geq 99\%$  eiweißgebunden, primär an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter.

### Biotransformation

Etwa 14 % von intravenös oder oral verabreichtem Losartan werden zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit  $^{14}\text{C}$ -markiertem Losartan zeigten nach oraler und intravenöser Gabe, dass die Radioaktivität im Plasma vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zuzuschreiben ist. Bei etwa 1 % der Probanden war eine geringe Konversion von Losartan in seinen aktiven Metaboliten festzustellen.

Zusätzlich zum aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet.

### Ausscheidung

Die Plasma-Clearance von Losartan bzw. seines aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min. Die Werte für die renale Clearance liegen bei etwa 74 ml/min (Losartan) und

26 ml/min (aktiver Metabolit). Nach oraler Einnahme werden etwa 4 % der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden, etwa 6 % der Dosis erscheinen im Urin als aktiver Metabolit. Bis zu oralen Dosen von 200 mg Losartan-Kalium pro Tag ist die Pharmakokinetik von Losartan und dem aktiven Metaboliten linear.

Nach oraler Einnahme verlaufen die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 2 Stunden bzw. 6-9 Stunden. Bei einer Dosierung mit 100 mg einmal täglich akkumulieren weder Losartan noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma.

Die Ausscheidung von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt biliär und renal. Nach oraler/intravenöser Gabe von <sup>14</sup>C-markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35 % / 43 % der Radioaktivität im Urin und 58 % / 50 % in den Faeces gefunden.

#### Besondere Patientengruppen

Bei älteren männlichen Hypertonikern waren die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten nicht wesentlich unterschiedlich zu jenen, die bei jungen männlichen Hypertonikern beobachtet wurden.

Bei Frauen mit Hypertonie waren die Plasmaspiegel von Losartan bis zu 2fach höher als bei Männern mit Hypertonie, während die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten bei Männern und Frauen nicht unterschiedlich waren.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger alkoholinduzierter Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel von Losartan und seines aktiven Metaboliten nach oraler Gabe 5fach bzw. 1,7fach höher als bei jungen männlichen Probanden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Plasmakonzentrationen von Losartan sind bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 10 ml/min unverändert. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ist bei Dialysepatienten die AUC für Losartan etwa 2fach höher.

Die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ebenso wie bei Dialysepatienten unverändert.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

#### Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten

Die Pharmakokinetik von Losartan wurde bei 50 hypertensiven Kindern im Alter zwischen > 1 Monat und < 16 Jahren untersucht. Es wurde eine tägliche Dosis von 0,54-0,77 mg Losartan/kg KG gegeben (mittlere Dosen).

Die Ergebnisse zeigten, dass der aktive Metabolit von Losartan in allen Altersgruppen gebildet wird. Die Ergebnisse zeigten für Losartan nach oraler Einnahme ungefähr ähnliche pharmakokinetische Parameter bei Säuglingen, Kleinkindern, Vorschulkindern, Schulkindern und Jugendlichen. Die pharmakokinetischen Parameter des Metaboliten unterschieden sich zwischen den Altersgruppen in einem größeren Ausmaß. Diese Unterschiede waren im Vergleich von Vorschulkindern mit Jugendlichen statistisch signifikant. Die Exposition bei Säuglingen/Kleinkindern war vergleichsweise hoch.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Studien, einschließlich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenem Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe induzierte die Verabreichung von Losartan eine Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einen Anstieg des Harnstoff-Stickstoff im Serum

sowie gelegentliche Erhöhungen des Serumkreatinins, eine Abnahme im Herzgewicht (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinale Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien). Wie bei anderen Substanzen, die das Renin-Angiotension-System beeinflussen, wurde bei Losartan die Induktion von unerwünschten Wirkungen auf die späte fetale Entwicklung, die zu fetalem Tod und Missbildungen führen, gezeigt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Maisstärke  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hydroxypropylcellulose  
Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

Losartan G. L. 25 mg-Filmtabletten enthalten 8,48 mg (0,216 mEq) Kalium.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Blisterpackung: 3 Jahre  
Plastikflasche (HDPE): 3 Jahre  
Haltbarkeit der Plastikflasche (HDPE) nach dem ersten Öffnen: 12 Wochen

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Plastikflasche (HDPE) oder Blisterpackung (PVC/PE/PVDC-Blister mit Aluminium-Schutzfolie)

Blisterpackung mit 7, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 98 Tabletten  
Plastikflasche mit 30, 50, 100 Tabletten  
Klinikpackung mit 210 (10 x 21) Tabletten in PVC/PE/PVDC-Blister

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

1-28728

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

14.10.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2011

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.