

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losarstad 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losarstad 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losarstad 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Losarstad 12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg losartaania (kaliumsuolana).
Yksi Losarstad 50 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg losartaania (kaliumsuolana).
Yksi Losarstad 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg losartaania (kaliumsuolana).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi Losarstad 12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28,95 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Losarstad 50 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 115,8 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Losarstad 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 231,6 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Losarstad 12,5 mg
Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

Losarstad 50 mg
Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on ristikkäinen jakouurre molemmin puolin tablettia. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Losarstad 100 mg
Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakouurre molemmin puolin tablettia. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Aikuisten ja 6 - 18-vuotiaiden lasten ja nuorten essentiaalisen hypertension hoito.
- Aikuispotilaiden munuaistaudin hoito osana antihypertensiivistä hoitoa, kun potilaalla on hypertensio ja tyypin 2 diabetes ja proteinuria $\geq 0,5$ g/vrk.
- Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun potilas on vähintään 60-vuotias eikä ACE:n estäjiä voida käyttää *etenkin* *yskän* tai vasta-aiheiden vuoksi. Jos sydämen vajaatoiminta on saatu tasapainoon ACE:n estäjillä, hoitoa ei saa vaihtaa losartaaniin. Potilaan vasemman kammion ejektiofraktio saa olla enintään 40 % ja hänen tilansa on stabiloitava kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon annettavalla lääkityksellä.
- Aikuispotilaan aivohalvausriskin vähentäminen, kun potilaalla on hypertensio ja EKG:llä todettu vasemman kammion hypertrofia (ks. kohta 5.1, LIFE-tutkimus, rotu).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Useimmille potilaille sopiva aloitus- ja ylläpitoannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan 3–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Osalle potilaista annostuksen nostaminen 100 mg:aan kerran vuorokaudessa (aamuisin) voi tuoda tehokkaamman verenpaineen laskun. Losartad-tabletteja voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1), varsinkin diureettien (esim. hydroklooritiatsidin) kanssa.

Pediatriset potilaat

Lasten verenpainetauti

Losartaanin tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän tutkimustietoa 6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoidossa (ks. kohta 5.1). Yli kuukauden ikäisistä hypertensiivisistä lapsista on vain vähän farmakokineettistä tutkimustietoa (ks. kohta 5.2).

Jos potilas kykenee nielemään tabletteja, suositeltu annos on 25 mg kerran vuorokaudessa, kun potilaan paino on 20–50 kg. Annos voidaan poikkeustapauksissa suurentaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Annos on sovittava verenpainevasteen mukaan.

Yli 50 kg painavien potilaiden tavanomainen annos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan poikkeustapauksissa nostaa enintään tasolle 100 mg kerran vuorokaudessa. Lapsipotilaiden hoidossa ei ole tutkittu vuorokausiannoksen 1,4 mg/kg (tai 100 mg) ylittäviä annoksia.

Losartaania ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, koska tämän potilasryhmän hoidosta on vähän tietoa.

Losartaania ei suositella lapsille, joiden glomerulusten suodatusnopeus on $< 30 \text{ m/min/1,73 m}^2$, koska tutkimustiedot puuttuvat (ks. myös kohta 4.4).

Losartaania ei suositella myöskään lapsille, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.4).

Hypertensiiviset tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on proteinuriaa (vähintään 0,5 g/vrk)

Tavanomainen aloitusannos on 50 mg/vrk. Verenpainevasteen mukaan annosta voidaan lisätä 100 mg:aan kerran vuorokaudessa aikaisintaan yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Losartad-tabletteja voidaan käyttää samanaikaisesti muiden verenpainelääkkeiden (esim. diureettien, kalsiuminestäjien, alfa- ja beetasalpaajien ja keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden) kanssa samoin kuin insuliinin ja muiden yleisesti käytettyjen veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkeaineiden (esim. sulfonyyliureoiden, glitasonien ja glukosidaasin estäjien) kanssa.

Sydämen vajaatoiminta

Losartad-tablettien tavallinen aloitusannos sydämen vajaatoimintapotilaille on 12,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta tulee yleensä nostaa viikon välein (ts. 12,5 mg vuorokaudessa, 25 mg vuorokaudessa, 50 mg vuorokaudessa) tavalliselle ylläpitosolle (50 mg kerran vuorokaudessa) potilaan tilan mukaan.

Aivohalvausriskin vähentäminen, kun potilaalla on hypertensio ja EKG:llä todettu vasemman kammion hypertrofia

Tavanomainen aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Verenpainevasteen mukaan hoitoon lisätään pieni annos hydroklooritiatsidia ja/tai losartaaniannos nostetaan 100 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt

Jos potilaan verenkierron nestetilavuus on pienentynyt (esim. jos potilas saa suuria diureettiannoksia), voidaan harkita aloitusannoksen pienentämistä tasolle 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat

Munuaisten vajaatoiminta ja hemodialyysihoito eivät edellytä aloitusannoksen muuttamista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annostuksen pienentämistä tulisi harkita, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt maksan vajaatoimintaa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta. Losarstad on siksi vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iäkkäät

Vaikka hoidon aloittamiseen yli 75-vuotiaille on harkittava pienempää annosta (25 mg), iäkkäiden potilaiden annosta ei yleensä tarvitse muuttaa.

Antotapa

Suun kautta.

Losarstad-tabletit niellään vesilasillisen kera.

Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdissa 4.4 ja 6.1 mainituille apuaineille.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Losarstad-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Yliherkkyys

Angioedeema. Jos potilaalla on aikaisemmin todettu angioedeemaa (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista), hänen tilaansa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.8).

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö

Oireista hypotensiota, erityisesti ensimmäisen annoksen ja annoksen nostamisen jälkeen, saattaa esiintyä potilailla, joilla on neste- ja/tai natriumvajausta (tehokkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen

ruokavalion, ripulin tai oksentelun vuoksi). Nämä tilat on korjattava ennen Losarstad-hoidon aloittamista tai hoito on aloitettava pienemmällä aloitusannoksella (ks. kohta 4.2). Tämä koskee myös 6 - 18-vuotiaita lapsipotilaita.

Elektrolyyttihäiriöt

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut, ja ne tulee korjata. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja nefropatia, hyperkalemiaa esiintyi enemmän losartaanihoitoa kuin plaseboa saaneiden ryhmässä (ks. kohta 4.8). Plasman kaliumpitoisuutta sekä kreatiniinipuhdistuma-arvoja on siksi seurattava tarkoin. Potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin, jos hänellä on sydämen vajaatoimintaa ja kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min. Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden samanaikaista käyttöä losartaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Annostuksen pienentämistä on harkittava hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin todettu maksan vajaatoimintaa, sillä farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että losartaanin pitoisuus kirroosipotilaiden plasmassa on suurentunut merkittävästi. Losartaanin käytöstä ei ole kokemuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Siksi losartaania ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2). Losartaania ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoitoon (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän eston seurauksena on raportoitu muutoksia munuaistoiminnassa, mm. munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, kuten vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat). Kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä, veren virtsa-ainepitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua on myös todettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä munuaisten toiminnan muutokset saattavat korjautua, kun hoito lopetetaan. Losartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat lapsipotilaat

Losartaania ei suositella, jos lapsen glomerulussuodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m², koska siitä ei ole tietoja (ks. kohta 4.2).

Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti losartaanihoidon aikana, koska niiden toiminta saattaa heiketä.

Tämä koskee etenkin tilanteita, kun losartaania annetaan sellaisten tilojen yhteydessä (kuume, nestevajaus), jotka todennäköisesti heikentävät munuaisten toimintaa.

Losartaanin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön on osoitettu heikentävän munuaisten toimintaa. Samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.5).

Munuaisen siirto

Munuaissiirteen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin. Losartaanin käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei siksi suositella.

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- ja verisuonitautia ja aivoverisuonisairautta sairastavien verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

Sydämen vajaatoiminta

Losartad-valmisteen, kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttöön, liittyy vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan vaara, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös munuaisten vajaatoiminta.

Losartaanin käytöstä sydämen vajaatoimintaa ja samanaikaista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka IV) sairastavien potilaiden sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla esiintyy oireisia henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä, hoitoon ei ole riittävästi kokemusta. Siksi losartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä. Losartaanin ja beetasalpaajan yhdistelmää on käytettävä varoen (ks. kohta 5.1).

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Raskaus

Losartaanin käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos losartaania käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei losartaanin käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, Losartad-tablettien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Muut varoitukset ja varotoimet

Kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiinin antagonistit alentavat heikommin mustaihoisten kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien verenpainetta. Tämä saattaa johtua alhaisten reniiniarvojen suuremmasta esiintyvyydestä mustaihoisilla verenpainetautia sairastavilla potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut antihypertensiiviset aineet saattavat tehostaa losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Muiden haittavaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkeaineiden (kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni ja amifostini) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

Losartaani metaboloituu pääasiassa sytokromi-P450 (CYP) 2C9 -entsyymin välityksellä aktiiviseksi karboksyylihappometaboliitiksi. Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että flukonatsoli (CYP2C9:n estäjä) pienentää aktiivisen metaboliitin pitoisuutta noin 50 %. Kun losartaania annettiin samanaikaisesti rifampisiin (metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa pieneni 40 %. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Pitoisuudessa ei havaittu eroa, kun losartaania annettiin samanaikaisesti fluvastatiinin (CYP2C9:n heikon estäjän) kanssa.

Kuten muiden angiotensiini II:n muodostumista tai vaikutuksia estävien lääkkeiden, myös losartaanin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. kaliumia säästävien diureettien: amiloridin,

triamtereenin, spironolaktonin) tai mahdollisesti kaliumpitoisuutta suurentavien valmisteiden (esim. hepariini), kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu, kun litiumia on annettu samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa. Vastaavia tapauksia on todettu hyvin harvoin myös angiotensiini II -reseptorin antagonisteja käytettäessä. Litiumin ja losartaanin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta. Jos tämä yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta tulisi seurata yhteiskäytön aikana.

Kun angiotensiini II -reseptorin antagonisteja annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (esim. selektiivisten COX-2-entsyymien estäjien, tulehdusta estävinä annoksina annetun asetyylisalisyylihapon ja ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heiketä. Samanaikainen angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai diureettien ja tulehduskipulääkkeiden käyttö voi suurentaa munuaisten toimintahäiriöiden pahenemisen vaaraa, kuten mahdollista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta etenkin, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikkoa. Tätä lääkeyhdistelmää on annettava varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Losartaanin käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

Losartaanin käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, losartaanin käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. myös kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut losartaanille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt losartaania, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa losartaanin käytöstä imetyksen aikana, losartaania ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että verensäätölääkkeiden käyttöön voi toisinaan liittyä heitehuimausta tai uneliaisuutta, varsinkin hoidon alkuvaiheessa tai annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Losartaania on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 3 000 vähintään 18-vuotiasta aikuispotilasta, joilla oli essentielli hypertensio.
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä 6 - 16-vuotiasta lapsipotilasta.
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 9 000 hypertensiivistä 55 - 80-vuotiasta potilasta, joilla oli vasemman kammion hypertrofia (ks. LIFE tutkimus, kohta 5.1).
- Kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 7 700 aikuispotilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (ks. ELITE I, ELITE II ja HEAAL tutkimus, kohta 5.1).
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 1 500 vähintään 31-vuotiasta tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteïnuria (ks. RENAAL tutkimus, kohta 5.1).

Näissä kliinisissä tutkimuksissa yleisin haittavaikutus oli heitehuimaus.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintymistiheys lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys käyttöaiheittain				Muut
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyyppin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä	
Veri ja imukudos					
<u>anemia</u>			<u>yleinen</u>		<u>tuntematon</u>
<u>trombosytopenia</u>					<u>tuntematon</u>
Immuunijärjestelmä					
<u>ylherkkyys, anafylaktiset reaktiot, angioedema* ja vaskuliitti**</u>					<u>harvinainen</u>
Psyykkiset häiriöt					
<u>masennus</u>					<u>tuntematon</u>
Hermosto					

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys käyttöaiheittain				Muut
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä	
					Kokemukset markkinoille tulon jälkeen
<u>heitehuimaus</u>	<u>yleinen</u>	<u>yleinen</u>	<u>yleinen</u>	<u>yleinen</u>	
<u>uneliaisuus</u>	<u>melko harvinainen</u>				
<u>päänsärky</u>	<u>melko harvinainen</u>		<u>melko harvinainen</u>		
<u>unihäiriöt</u>	<u>melko harvinainen</u>				
<u>tuntohäiriöt</u>			<u>harvinainen</u>		
<u>migreeni</u>					<u>tuntematon</u>
<u>makuhäiriö</u>					<u>tuntematon</u>
Kuulo ja tasapainoelin					
<u>kiertohuimaus</u>	<u>yleinen</u>	<u>yleinen</u>			
<u>tinnitus</u>					<u>tuntematon</u>
Sydän					
<u>sydämentykytys</u>	<u>melko harvinainen</u>				
<u>angina pectoris</u>	<u>melko harvinainen</u>				
<u>pyörtyminen</u>			<u>harvinainen</u>		
<u>eteisvärinä</u>			<u>harvinainen</u>		
<u>aivoverenkierron häiriöt</u>			<u>harvinainen</u>		
Verisuonisto					
<u>(ortostaattinen) hypotensio (mukaan lukien annoksesta riippuvaiset ortostaattiset vaikutukset)</u>	<u>melko harvinainen</u>		<u>yleinen</u>	<u>yleinen</u>	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					
<u>hengenahdistus</u>			<u>melko harvinainen</u>		
<u>yskä</u>			<u>melko harvinainen</u>		<u>tuntematon</u>
Ruoansulatuselimistö					
<u>vatsakipu</u>	<u>melko harvinainen</u>				
<u>ummetus</u>	<u>melko harvinainen</u>				
<u>ripuli</u>			<u>melko harvinainen</u>		<u>tuntematon</u>
<u>pahoinvointi</u>			<u>melko harvinainen</u>		

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys käyttöaiheittain				Muut
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä	Kokemukset markkinoille tulon jälkeen
<u>oksentelu</u>			<u>melko harvinainen</u>		
Maksa ja sappi					
<u>haimatulehdus</u>					<u>tuntematon</u>
<u>maksatulehdus</u>					<u>harvinainen</u>
<u>maksan toimintahäiriöt</u>					<u>tuntematon</u>
Iho ja ihonalainen kudus					
<u>nokkosihottuma</u>			<u>melko harvinainen</u>		<u>tuntematon</u>
<u>kutina</u>			<u>melko harvinainen</u>		<u>tuntematon</u>
<u>ihottuma</u>	<u>melko harvinainen</u>		<u>melko harvinainen</u>		<u>tuntematon</u>
<u>valoherkkyys</u>					<u>tuntematon</u>
Luusto, lihakset ja sidekudos					
<u>lihassärky</u>					<u>tuntematon</u>
<u>nivelsärky</u>					<u>tuntematon</u>
<u>rabdomyolyysi</u>					<u>tuntematon</u>
Munuaiset ja virtsatiet					
<u>heikentynyt munuaisten toiminta</u>			<u>yleinen</u>		
<u>munuaisten vajaatoiminta</u>			<u>yleinen</u>		
Sukupuolielimet ja rinnat					
<u>erektiohäiriö / impotenssi</u>					<u>tuntematon</u>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					
<u>voimattomuus</u>	<u>melko harvinainen</u>	<u>yleinen</u>	<u>melko harvinainen</u>	<u>yleinen</u>	
<u>väsymys</u>	<u>melko harvinainen</u>	<u>yleinen</u>	<u>melko harvinainen</u>	<u>yleinen</u>	
<u>turvotus</u>	<u>melko harvinainen</u>				
<u>huonovointisuus</u>					<u>tuntematon</u>
Tutkimukset					
<u>hyperkalemia</u>	<u>yleinen</u>		<u>melko harvinainen</u> [†]	<u>yleinen</u> [‡]	
<u>alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu</u> [§]	<u>harvinainen</u>				
<u>veren virtsa-ainepitoisuuden, seerumin kreatiinipitoisuuden ja</u>			<u>yleinen</u>		

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys käyttöaiheittain				Muut
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä	
<u>seerumin kaliumpitoisuuden nousu</u>					Kokemukset markkinoille tulon jälkeen
<u>hyponatremia</u>					<u>tuntematon</u>
<u>hypoglykemia</u>				<u>yleinen</u>	

*johon liittyy kurkunpään, äänihuulten, kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoaminen (aiheuttaen hengitysteiden tukkeutumista).

Joillakin näistä potilaista oli aikaisemmin esiintynyt angioedeemaa muiden lääkkeiden, muun muassa ACE:n estäjien, käytön yhteydessä.

**johon liittyy Henoch-Schönleinin purppura

|| Etenkin, jos potilaan suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt, esim. vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla diureettiannoksia käyttävillä

†Yleinen potilailla, jotka 50 mg:n sijaan saivat 150 mg losartaania

‡Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja nefropatia, 9,9 prosentille losartaanitabletteja saaneista ja 3,4 prosentille lumelääkettä saaneista potilaista kehittyi hyperkalemia (>5,5 mmol/l)

§Korjautui yleensä hoidon lopettamisen jälkeen

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia esiintyi useammin losartaania saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (esiintymistiheys tuntematon): selkäkipu, virtsatieinfektiot ja flunssan kaltaiset oireet.

Munuaiset ja virtsatiet:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävän vaikutuksen seurauksena riskiryhmiin kuuluvilla potilailla on todettu munuaistoiminnan muutoksia, myös munuaisten vajaatoimintaa; nämä munuaistoiminnan muutokset voivat korjautua, kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Lapsipotilaisiin kohdistuvien haittavaikutusten profiili näyttää olevan samanlainen kuin aikuispotilaista todettu. Lapsipotilaista on vähän tietoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

Ihmisillä sattuneista yliannostustapauksista on toistaiseksi vain rajallisesti tietoa. Todennäköisimmät yliannostuksen oireet olisivat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa saattaisi myös ilmetä parasympatomimeettisen (vagaalisen) stimulaation kautta.

Myrkytyksen hoito

Jos oireista hypotensiota ilmenee, on potilaalle annettava tukihoitoa. Toimenpiteet riippuvat lääkkeenoton ajankohdasta sekä oireiden laadusta ja niiden vaikeusasteesta. Etusijalle on asetettava sydämen toiminnan ja verenkiertojärjestelmän vakauttaminen. Jos lääke on otettu suun kautta, on annettava riittävä annos aktiivihiltä. Tämän jälkeen on seurattava tarkoin elintoimintoja. Elintoimintojen häiriöt on korjattava tarvittaessa.

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin antagonistit, ATC-koodi: C09CA01.

Losartaani on suun kautta otettava, synteettinen angiotensiini II -reseptorin (reseptoryyppi AT₁) antagonistit. Angiotensiini II, voimakas verisuonia supistava aine, on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä osa hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II sitoutuu AT₁-reseptoreihin, joita on monissa kudoksissa (esim. verisuonten sileässä lihaksessa, lisämunuaisissa, munuaisissa ja sydämessä), ja se käynnistää monia tärkeitä biologisia vaikutuksia, kuten verisuonten supistumisen ja aldosteronin vapautumisen. Angiotensiini II stimuloi myös sileälihassolujen lisääntymistä.

Losartaani salpaa selektiivisesti AT₁-reseptoreja. Losartaani ja sen farmakologisesti aktiivinen karboksyylilihappometaboliitti, E-3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä angiotensiini II:n vaikutuksia, sen lähteestä tai synteesireitistä riippumatta.

Losartaanilla ei ole agonistivaikutusta eikä se salpaa muita sydämen ja verisuonten toiminnan säätelyn kannalta merkityksellisiä hormonireseptoreja eikä ionikanavia. Losartaani ei myöskään estä bradykiniiniä pilkkovan entsyymin, ACE:n (kininaasi II:n), toimintaa. Bradykiniinivälitteisten haitallisten vaikutusten voimistumista ei siis esiinny.

Losartaania käytettäessä reniinierytystä estävä angiotensiini II:n negatiivinen palautevaikutus häviää ja plasman reniiniaktiivisuus (PRA) voimistuu. Plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen johtaa plasman angiotensiini II -pitoisuuden suurenemiseen. Näistä vaikutuksista huolimatta verenpainetta alentava teho ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus säilyvät, mikä on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorin salpauksesta. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle kolmen vuorokauden kuluessa losartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Sekä losartaanilla että sen tärkeimmällä aktiivisella metaboliitilla on huomattavasti suurempi affiniteetti AT₁-reseptoriin kuin AT₂-reseptoriin. Aktiivinen metaboliitti on 10–40 kertaa aktiivisempi kuin losartaani painon mukaan mitattuna.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpauksen samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n

estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Hypertensiotutkimukset

Lievää tai keskivaikeaa essentiaalista hypertensiota sairastaville potilaille tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kerran päivässä annettu losartaani alensi systolista ja diastolista verenpainetta tilastollisesti merkitsevästi. Verenpaineen mittaukset 24 tunnin ja 5–6 tunnin kuluttua annoksesta osoittivat, että verenpainetta alentava vaikutus ja luonnollinen vuorokausirythmi säilyivät läpi vuorokauden. Verenpaineen lasku annosvälin lopussa oli 70–80 % 5–6 tuntia annoksen jälkeen todetusta.

Losartaanihoidon lopettaminen ei aiheuttanut verenpainepotilaille äkillistä verenpaineen nousua (rebound). Huolimatta merkitsevästä verenpaineen laskusta losartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta sydämen sykkeeseen.

Losartaani tehoaa yhtä hyvin sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon.

LIFE-tutkimus

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu kolmoissokkotutkimus, jossa losartaania verrattiin aktiiviseen kontrolliin. Tutkimukseen osallistui 9 193 iältään 55–80-vuotiasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenolia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenoliannos nostettiin tarvittaessa annokseen 100 mg/vrk. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä, ACE:n estäjiä lukuun ottamatta, angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa.

Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty sydän- ja verisuoniperäinen sairastuvuus ja kuolleisuus määriteltynä seuraavien tapahtumien yhdistetyn ilmaantuvuuden vähenemisenä: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, aivohalvaus ja sydäninfarkti. Verenpaine laski merkitsevästi ja yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Losartaanihoito pienensi atenololihoitoon verrattuna ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 13,0 % (p = 0,021, 95 % luottamusväli 0,77–0,98). Tämä johtui pääasiassa aivohalvausten vähenemisestä. Losartaanihoito pienensi aivohalvausriskiä atenololiin verrattuna 25 % (p = 0,001, 95 % luottamusväli 0,63–0,89). Sydän- ja verisuoniperäisten kuolemien ja sydäninfarktien osalta hoitoryhmät eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan.

Rotu:

LIFE-tutkimuksen mustaihoisilla potilailla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli sydän- ja verisuonitapahtuman (esim. sydäninfarktin, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman) ja etenkin aivohalvauksen riski oli losartaania saaneilla potilailla suurempi kuin atenolia saaneilla. Siksi LIFE-tutkimuksessa saadut sydän- ja verisuoniperäistä sairastuvuutta ja kuolleisuutta koskevat tulokset, kun

losartaania verrattiin atenololiin, eivät päde mustaihoisiin hypertensiopotilaisiin, joilla on vasemman kammion hypertrofia.

RENAAL-tutkimus

RENAAL-tutkimus (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) oli kontrolloitu kliininen tutkimus, johon osallistui maailmanlaajuisesti 1 513 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa ja osalla myös hypertensio. Potilaista 751 sai losartaania. Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa losartaanikaliumin munuaisia suojaava vaikutus, joka on suurempi kuin pelkällä verenpaineen laskulla saavutettava hyöty.

Proteinurisille potilaille, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli 1,3–3,0 mg/dl, annettiin satunnaistetusti losartaania 50 mg kerran vuorokaudessa, ja annosta suurennettiin tarvittaessa verenpainevasteen saavuttamiseksi, tai plaseboa tavanomaisen verenpainelääkityksen lisäksi. ACE-estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin antagonisteja ei kuitenkaan saanut olla käytössä.

Tutkijoita kehoitettiin nostamaan tutkimuslääkkeen annos tarvittaessa 100 mg:aan vuorokaudessa, ja potilaista 72 % sai 100 mg:n vuorokausiannosta suurimman osan ajasta. Muita verenpainelääkkeitä (diureetteja, kalsiuminestäjiä, alfa- ja beetasalpaajia ja myös keskushermostoon vaikuttavia verenpainelääkkeitä) voitiin käyttää tarpeen mukaan täydentävänä hoitona molemmissa ryhmissä. Potilaiden tilaa seurattiin enintään 4,6 vuotta (keskimäärin 3,4 vuotta). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistuminen, loppuvaiheeseen edennyt munuaisten vajaatoiminta (dialysihoidon tai munuaisensiirron tarve) ja kuolema.

Tulokset osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden lukumäärän perusteella losartaanihoito (327 päätetapahtumaa) pienensi riskiä 16,1 % plaseboon (359 päätetapahtumaa) verrattuna ($p = 0,022$). Seuraavien ensisijaisen päätetapahtuman yksittäisten ja yhdistettyjen komponenttien riski pieneni merkittävästi losartaanihoitoa saaneessa ryhmässä: seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen riski pieneni 25,3 % ($p = 0,006$); loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan riski pieneni 28,6 % ($p = 0,002$); loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan ja kuoleman riski pieneni 19,9 % ($p = 0,009$); seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen ja loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan riski pieneni 21,0 % ($p = 0,01$). Kun kaikki kuolinsyyt otettiin huomioon, kahden hoitoryhmän kuolleisuusluvut eivät poikenneet merkittävästi toisistaan.

Tässä tutkimuksessa losartaani oli yleisesti hyvin siedetty, ja haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisistä oli saman verran kuin plaseboryhmässä.

HEAAL-tutkimus

HEAAL-tutkimus (The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) oli maailmanlaajuinen kontrolloitu kliininen tutkimus, johon osallistui 3 834 iältään 18 - 98-vuotiasta potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV) ja jotka eivät sietäneet ACE:n estäjiä. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg tai 150 mg kerran vuorokaudessa tavanomaisen sydämen vajaatoiminnan lääkityksensä lisäksi. ACE:n estäjiä ei kuitenkaan saanut olla käytössä.

Potilaiden tilaa seurattiin yli neljän vuoden ajan (mediaani: 4,7 vuotta). Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli kuolemantapausten (mistä tahansa syystä) sekä sydämen vajaatoiminnan aiheuttamien sairaalahoitojen yhteenlaskettu määrä.

Tulokset osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden lukumäärän perusteella 150 mg:n losartaanihoito (828 päätetapahtumaa) pienensi päätetapahtuman riskiä 10,1 %:lla ($p = 0,027$; 95 %:n luottamusväli: 0,82 - 0,99) verrattuna 50 mg:n losartaanihoitoon (889 päätetapahtumaa). Tämä johtui pääasiassa sairaalahoitoa vaatineiden sydämen vajaatoimintatapauksien vähenemisestä. 150 mg:n losartaanihoito pienensi riskiä joutua sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi 13,5 % ($p = 0,025$; 95 %:n luottamusväli: 0,76 - 0,98) 50 mg:n losartaanihoitoon verrattuna. Kun kaikki kuolinsyyt otettiin huomioon, hoitoryhmät eivät poikenneet merkittävästi toisistaan. Munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja hyperkalemiaa esiintyi yleisemmin

150 mg losartaania saaneiden ryhmässä kuin 50 mg losartaania saaneiden ryhmässä, mutta nämä haittatapahtumat eivät lisänneet merkittävästi hoidon keskeyttämiä 150 mg losartaania saaneiden ryhmässä.

ELITE I- ja ELITE II -tutkimus

ELITE-tutkimus tehtiin 48 viikon aikana ja siihen osallistui 722 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV). Losartaani ja kaptopriilihoitoa saaneiden potilaiden välillä ei havaittu eroa tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli pitkäaikainen munuaistoiminnan muutos. ELITE-tutkimuksen havaintoa, jonka mukaan losartaani pienensi kuolleisuusriskiä kaptopriiliin verrattuna, ei vahvistettu myöhemmin tehdyssä ELITE II -tutkimuksessa, jota kuvataan seuraavassa.

ELITE II -tutkimuksessa losartaania, 50 mg kerran vuorokaudessa (aloitusannos 12,5 mg nostettiin ensin 25 mg:aan ja sitten 50 mg:aan kerran vuorokaudessa), verrattiin kaptopriiliin, 50 mg kolmesti vuorokaudessa (aloitusannos 12,5 mg nostettiin ensin 25 mg:aan ja sitten 50 mg:aan kolmesti vuorokaudessa). Tämän prospektiivisen tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus.

Tutkimuksessa oli mukana 3 152 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV), ja potilaiden tilaa seurattiin lähes kahden vuoden ajan (mediaani 1,5 vuotta). Tavoitteena oli selvittää vähentääkö losartaani kaikki kuolinsyyt kattavaa kuolleisuutta enemmän kuin kaptopriili. Ensisijaisessa päätetapahtumassa eli kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden vähenemisessä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa losartaanin ja kaptopriilin välillä.

Molemmilla vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloiduissa (ei plasebokontrolloiduissa) kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, losartaanin siedettävyyden oli parempi kuin kaptopriilin, kun kriteerinä on haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden merkittävästi pienempi määrä ja merkittävästi vähäisempi yskän esiintyminen.

ELITE II -tutkimuksessa kuolleisuuden havaittiin lisääntyneen potilaiden pienessä alaryhmässä (22 % kaikista sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista), jotka käyttivät tutkimuksen alkaessa beetasalpaajia.

Pediatriset potilaat

Lasten hypertensio

Losartaanin verenpainetta alentava teho osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä 6–16-vuotiasta lapsipotilasta. Potilaiden paino oli yli 20 kg ja glomerulusten suodatusnopeus oli $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Yli 20 kg mutta alle 50 kg painavat potilaat saivat losartaania 2,5; 25 tai 50 mg vuorokaudessa ja yli 50 kg painavat saivat 5, 50 tai 100 mg vuorokaudessa. Kolmannen viikon päättyessä kerran vuorokaudessa annettu losartaani laski pienimmän pitoisuuden (trough) aikana mitattua verenpaineearvoa annoksesta riippuvasti.

Annosten ja vasteen havaittiin yleensä ottaen olevan yhteydessä toisiinsa. Pienintä ja keskisuurta annosta saaneiden ryhmien välillä tuli esiin selkeä annosten välinen suhde (jakso I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), mutta ryhmien välinen ero pieneni, kun verrattiin keskisuuria annoksia ja suurinta annosta saaneita ryhmiä (jakso I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Pienimmillä tutkituilla annoksilla, 2,5 mg ja 5 mg, jotka vastaavat keskimääräistä vuorokausiannosta 0,07 mg/kg, ei kuitenkaan näyttänyt olevan johdonmukaista verenpainetta alentavaa tehoa. Nämä tulokset varmistuivat jaksolla II, kun potilaat satunnaistettiin losartaanihoitoa jatkamaan ryhmään tai plaseboryhmään kolmen hoitoviikon jälkeen. Ero verenpaineessa oli suurin keskisuuria annoksia saaneella ryhmällä lumelääkeryhmään verrattuna (6,70 mmHg keskisuuria annoksia saaneilla vs. 5,38 mmHg suurilla annoksilla saaneilla). Kummassakin ryhmässä pienimpiä losartaaniannoksia saavilla potilailla alhaisimman pitoisuuden aikana mitatun diastolisen verenpaineen nousu oli samansuuruinen kuin plaseboryhmän potilailla, mikä viittaa

jälleen siihen, ettei kummankaan ryhmän pienimmillä annoksilla ollut merkittävää verenpainetta alentavaa tehoa.

Losartaanin pitkäaikaisia vaikutuksia kasvuun, murrosikään ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Lapsuudenaikaisen verenpainetta alentavan losartaanihoidon pitkäaikaista vaikutusta sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähenemiseen ei myöskään ole vahvistettu.

Losartaanin vaikutusta proteinuriaan arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa vertailuvalmisteina käytettiin lumelääkettä tai aktiivista lääkevalmistetta (amlodipiinia). Tähän tutkimukseen osallistui sekä hypertensiivisiä (n = 60) että normotensiivisiä (n = 246) lapsia, joilla oli proteinuria. Proteinurian kriteerinä oli virtsan albumiini/kreatiniini-suhde $\geq 0,3$. Hypertensiiviset potilaat (iältään 6 - 18 vuotiaita) satunnaistettiin saamaan joko losartaania (n = 30) tai amlodipiinia (n = 30). Normotensiiviset potilaat (iältään 1 - 18-vuotiaita) satunnaistettiin saamaan joko losartaania (n = 122) tai lumelääkettä (n = 124). Losartaania annettiin 0,7 - 1,4 mg/kg (enimmäisannos 100 mg/vrk). Amlodipiinia annettiin puolestaan 0,05 - 0,2 mg/kg (enimmäisannos 5 mg/vrk).

Kokonaisuudessaan 12 hoitoviikon jälkeen losartaania saaneiden potilaiden proteinuria oli vähentynyt tilastollisesti merkitsevästi, eli 36 % lähtötasoon verrattuna; kun taas lumelääkettä tai amlodipiinia saaneiden potilaiden proteinuria oli lisääntynyt 1 % (p $\leq 0,001$). Hypertensiivisten, losartaania saaneiden potilaiden proteinuria oli vähentynyt lähtötasoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi, 41,5 % (95 % :n luottamusväli: -29,9 - -51,1), kun taas amlodipiiniryhmässä vastaava luku oli +2,4 % (95 % :n luottamusväli: -22,2 - +14,1). Sekä systolinen että diastolinen verenpaine laskivat losartaaniryhmässä enemmän (-5,5/-3,8 mmHg) kuin amlodipiiniryhmässä (-0,1/+0,8 mmHg). Normotensiivisillä lapsilla havaittiin vähäinen verenpaineen lasku losartaaniryhmässä (-3,7/-3,4 mmHg) verrattuna lumelääkeryhmään. Proteinurian vähenemisen ja verenpaineen laskun välillä ei havaittu merkitsevää korrelaatiota, mutta on mahdollista, että verenpaineen lasku vaikutti osaltaan proteinurian vähenemiseen losartaania saaneiden ryhmässä. Proteinurian vähenemisen pitkäaikaisvaikutuksia ei ole tutkittu lapsipotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanikaliumin systeeminen hyötöosuus on noin 33 %. Losartaanin keskimääräinen huippupitoisuus saavutetaan yhdessä tunnissa ja sen aktiivisen metaboliitin 3–4 tunnissa.

Jakaantuminen

Sekä losartaani että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat vähintään 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Jakautumistilavuus on 34 litraa.

Biotransformaatio

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun ^{14}C -merkityn losartaanikaliumannoksen jälkeen plasmassa tavattavan radioaktiivisuuden katsotaan johtuvan pääasiassa losartaanista ja sen aktiivisesta metaboliitista. Noin yhdellä prosentilla tutkituista henkilöistä losartaanin on todettu muuttuvan aktiiviseksi metaboliitiksi vain vähäisessä määrin.

Aktiivisen metaboliitin lisäksi losartaanista muodostuu inaktiivisia metaboliitteja.

Eliminaatio

Losartaanin plasmapuhdistuma on noin 600 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 50 ml/min. Losartaanin munuaispuhdistuma on noin 74 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 26 ml/min. Suun kautta annetusta losartaaniannoksesta noin 4 % erittyy virtsaan muuttumattomana ja noin 6 %

aktiivisena metaboliittina. Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on lineaarinen suun kautta annettuna aina 200 mg:n losartaaniannoksiin saakka.

Suun kautta annetun losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet alenevat polyeksponentiaalisesti siten, että niiden terminaaliset puoliintumisajat ovat 2 tuntia ja 6–9 tuntia. Kun losartaania annetaan 100 mg kerran vuorokaudessa, plasmassa ei kerry merkittävästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Losartaanikalium ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä sekä sappeen että virtsaan. Ihmiselle suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä losartaaniannoksesta noin 35 % erittyy virtsaan ja 58 % ulosteeseen, ja vastaavasta laskimoon annetusta annoksesta noin 43 % erittyy virtsaan ja 50 % ulosteeseen.

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet iäkkäiden hypertensiivisten potilaiden plasmassa eivät poikkea merkittävästi nuorten hypertensiivisten potilaiden pitoisuuksista.

Hypertensiivisten naispotilaiden plasman losartaanipitoisuudet olivat jopa kaksinkertaiset hypertensiivisten miespotilaiden vastaaviin pitoisuuksiin verrattuina, mutta aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa oli miehillä ja naisilla samansuuruinen.

Kun losartaania annettiin suun kautta lievää tai kohtalaista alkoholin aiheuttamaa maksakirroosia sairastaville potilaille, heidän plasmansa losartaanipitoisuus oli 5 kertaa ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus 1,7 kertaa suurempi kuin nuorilla vapaaehtoisilla miehillä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Losartaanin pitoisuus plasmassa ei muutu, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 10 ml/min. Losartaanin AUC-arvo on hemodialyysipotilaiden veressä noin kaksi kertaa suurempi kuin potilaissa, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa ei muutu munuaisten vajaatoiminnan eikä hemodialyysin vaikutuksesta.

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Farmakokinetiikka lapsipotilaissa

Losartaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu 50 hypertensiivisellä lapsipotilaalla, jotka olivat yli 1 kuukauden, mutta alle 16 vuoden ikäisiä. Lapset saivat losartaania suun kautta noin 0,54–0,77 mg/kg (keskimääräiset annokset) kerran vuorokaudessa.

Tulokset osoittivat, että losartaanin aktiivista metaboliittia muodostuu kaikkiin ikäryhmiin kuuluvien elimistössä. Tulokset osoittivat suun kautta otetun losartaanin farmakokineettisten muuttujien olevan suunnilleen samankaltaisia imeväisikäisissä ja pikkulapsissa, alle kouluikäisissä, kouluikäisissä ja nuorissa. Metaboliitin farmakokineettisten muuttujien erot olivat suuremmat eri ikäryhmien välillä. Kun alle kouluikäisiä verrattiin nuoriin, erot olivat tilastollisesti merkitsevät. Imeväisikäisten/pikkulasten altistus oli suhteellisen suuri.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa losartaanin antaminen aiheutti veren punasolumuuttujien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä ja seerumin ureatyypipitoisuuden suurenemista sekä seerumin kreatiniiniarvojen satunnaista suurenemista, sydämen painon vähenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja). Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään suoraan vaikuttavien aineiden tavoin

losartaanin on osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen, mikä johtaa sikiön kuolemaan ja epämuodostumiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti

magnesiumstearaatti

mikrokiteinen selluloosa

esigelatinoitu tärkkelys

kolloidinen vedetön piidioksidi

Kalvopäällyste:

hypromelloosi

titaanidioksidi E171

makrogoli 400

karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus.

Losarstad 12,5 mg: 10, 10 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 28, 28 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 30, 30 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 60, 60 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 98, 98 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 120 tai 120 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) kalvopäällysteistä tablettia.

Losarstad 50 mg: 10, 10 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 28, 28 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 30, 30 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 50, 50 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 60, 60 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 90, 90 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 98, 98 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 120 tai 120 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) kalvopäällysteistä tablettia.

Losarstad 100 mg: 10, 10 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 28, 28 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 30, 30 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 60, 60 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 98, 98 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus), 120 tai 120 x 1 (yksittäispakattu läpipainopakkaus) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12,5 mg: 22320

50 mg: 22321

100 mg: 22322

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2007 / 02.10.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.8.2019