

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losatrix 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg losartaanikaliumia, mikä vastaa 11,44 mg losartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen tabletti sisältää 2,25 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoiset, pyöreät, hieman kaarevat ja kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”L” ja joiden toinen puoli on sileä.

Kalvopäällysteisten tablettien koko on noin 5 mm (halkaisija) x 3 mm (paksuus).

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 proteinuriaa $\geq 0,5$ g/vrk.
- Aikuisten kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE:n) estäjiä ei 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 ejektiofraktion tulee olla ≤ 40 % ja hänen tilansa on oltava kliinisesti stabiili kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitetulla 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

Tavanomainen aloitusannos, joka sopii useimmille potilaille, 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.

Losartaania voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden, varsinkin diureettien (esim. hydroklooritiatsidin), kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

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. Losartaania voidaan

käyttää samanaikaisesti muiden verenpainelääkkeiden (esim. diureettien, kalsiuminestäjien, alfa- tai beetasalpaajien ja keskushermoston kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden) kanssa samoin kuin insuliinin ja muiden yleisesti käytettyjen veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkeaineiden kanssa (esim. sulfonyyliureat, glitasonit ja glukosidaasin estäjät).

Sydämen vajaatoiminta

Tavallinen aloitusannos sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidossa on 12,5 mg losartaania kerran vuorokaudessa. Annosta tulee yleensä nostaa viikon välein (eli 12,5 mg vuorokaudessa, 25 mg vuorokaudessa, 50 mg vuorokaudessa, 100 mg vuorokaudessa, aina suurimpaan annokseen 150 mg kerran vuorokaudessa saakka) potilaan tilan ja sietokyvyn mukaan.

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

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

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat

Munuaisten vajaatoiminta ja hemodialyysihoito eivät edellytä aloitusannostuksen muuttamista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Pediatriset potilaat

6 kuukautta - alle 6 vuotta

Turvallisuutta ja tehoa 6 kuukauden - alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

6-18 vuotta

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 sovitettava verenpainevasteen mukaan.

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

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

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

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

Ääkkäät potilaat

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

Antotapa

Losatrix -tabletit niellään vesilasillisen kera.

Tabletit voi ottaa sekä ruokailun yhteydessä että ilman ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Losatrixin käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Angioedeema

Jos potilaalla on aikaisemmin todettu angioedeemaa (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista), on hänen tilaansa 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 losartaanihoidon aloittamista, tai hoito on aloitettava tavallista 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, johon otettiin tyypin 2 diabetesta ja nefropatiaa sairastavia potilaita, hyperkalemiaa esiintyi enemmän losartaanihoitoa kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä (ks. kohta 4.8). Kaliumpitoisuutta plasmassa sekä kreatiniinipuhdistumaa on siksi seurattava tarkoin, ja etenkin potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta sekä kreatiniinipuhdistuma on 30-50 ml/min.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien valmisteiden (esim. trimetopriimiä sisältävät valmisteet) samanaikaista käyttöä losartaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Annostuksen pienentämistä on harkittava hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin todettu maksan vajaatoiminta, sillä farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että losartaanin pitoisuus kirroosipotilaiden plasmassa on merkittävästi normaalia korkeampi. 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 myöskään suositella maksan vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoitoon (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Reniini-angiotensiinijärjestelmän 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 lääkkeitä käytettäessä, veren virtsa-ainepitoisuuden ja seerumin

kreatiniinipitoisuuden nousua on myös todettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä munuaistoiminnan 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 pediatriiset potilaat

Losartaanihoitoa ei suositella lapsille, joiden glomerulusten suodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m², sillä tämälantapaisesta käytöstä ei ole olemassa tietoja (ks. kohta 4.2).

Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti losartaanihoidon aikana, koska niiden toiminta saattaa heiketä. Tämä koskee etenkin tapauksia, joissa 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 sairastavien potilaiden hoidossa ei yleensä saavuteta vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden avulla. Losartaanin käyttöä tämän potilasryhmän hoidossa ei siksi suositella.

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

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

Sydämen vajaatoiminta

Losartaaniin, kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöön, liittyy vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan riski, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta samanaikaisen munuaisten vajaatoiminnan kanssa tai ilman sitä.

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

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

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

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.

Apuaineet

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

Raskaus

Losartaanin käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos losartaania käyttävä nainen suunnittelee mahdollista raskautta, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei losartaanin käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, losartaanin käyttö on heti lopetettava, ja tarvittaessa pitää aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Muut varoitukset ja varotoimet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet saattavat tehostaa losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen käyttö sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka haittavaikutuksenaan saattavat alentaa verenpainetta (esim. trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, baklofeeni ja amifostiini), voi suurentaa hypotension riskiä.

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 rifampisiinin (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 osalta, myös losartaanin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. kaliumia säästävien diureettien: amiloridin, triamterenin, spironolaktonin) tai mahdollisesti kaliumpitoisuutta suurentavien valmisteiden (esim. hepariini, trimetopriimiä sisältävät valmisteet), kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden kanssa voi johtaa kaliumpitoisuuden nousuun seerumissa. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

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

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet), kuten selektiivisten COX 2 -entsyymien estäjien, tulehdusta estävinä annoksina annetun asetyylisalisyylihapon ja ei-selektiivisten NSAID-lääkkeiden kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heiketä. Samanaikainen angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai diureettien ja tulehduskipulääkkeiden käyttö voi suurentaa munuaisten toimintahäiriöiden pahenemisen riskiä (myös mahdollisen akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä) ja voi suurentaa kaliumpitoisuutta seerumissa etenkin, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikkoa. Tätä lääkeyhdistelmää on annettava varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja munuaisten toiminnan riittävää seuranta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin on harkittava.

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 riskiä sikiön epämuodostumille. Tulokset eivät kuitenkaan ole täysin 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 suunnittelee mahdollista raskautta, on hänelle vaihdettava jokin muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, on losartaanin käyttö heti lopetettava ja naiselle tarvittaessa aloitettava jokin muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on altistunut losartaanille raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äidit ovat käyttäneet losartaania, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa losartaanin käytöstä rintaruokinnan aikana, tämän lääkeaineen käyttöä ei suositella, ja rintaruokinnan yhteydessä on käytettäväksi 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 verenpainelääkkeiden käyttöön voi toisinaan liittyä heitehuimausta tai uneliaisuutta, varsinkin hoidon alkuvaiheessa tai annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Losartaanin vaikutuksia on arvioitu seuraavissa kliinisissä tutkimuksissa:

- kontrolloidussa essentiaalista hypertensiota koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui > 3 000 aikuista, vähintään 18-vuotiasta potilasta
- kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 177 hypertensiivistä 6–16-vuotiasta lapsipotilasta.
- kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui > 9 000 hypertensiivistä, 55–80-vuotiasta potilasta, joilla oli vasemman kammion hypertrofia (ks. LIFE-tutkimus, kohta 5.1)
- kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui > 7 700 potilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (ks. ELITE I-, ELITE II-, ja HEAAL-tutkimukset, kohta 5.1)
- kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui > 1 500 tyypin 2 diabetesta sairastavaa, vähintään 31-vuotiasta potilasta, joilla oli proteiuria (ks. RENAAL-tutkimus, kohta 5.1).

Edellä mainittujen kliinisten tutkimusten yhteydessä yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli heitehuimaus.

Alla lueteltujen haittatapahtumien esiintymistiheydet 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. Lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaittujen haittavaikutusten yleisyys

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintymistiheys käyttöaiheen mukaan				Muu
	<i>Korkea verenpaine</i>	<i>Verenpainepotilaat, joilla on vasemman kammion hypertrofia</i>	<i>Krooninen sydämen vajaatoiminta</i>	<i>Korkea verenpaine ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä</i>	<i>Havainnot markkinoille tulon jälkeen</i>
Veri ja imukudos					
anemia			yleinen		yleisyys tuntematon
trombosytopenia					yleisyys tuntematon
Immuunijärjestelmä					
yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot, angioedeema* ja vaskuliitti*					harvinainen
Psykkiset häiriöt					
masennus					yleisyys tuntematon
Hermosto					
heitehuimaus	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	
uneliaisuus	melko harvinainen				
päänsärky	melko harvinainen		melko harvinainen		
unihäiriöt	melko harvinainen				
tuntohäiriöt			harvinainen		
migreeni					yleisyys tuntematon
makuhäiriöt					yleisyys tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin					
kiertohuimaus	yleinen	yleinen			
tinnitus					yleisyys tuntematon
Sydän					
sydämentykytykset	melko harvinainen				
<i>angina pectoris</i>	melko harvinainen				
pyörtyminen			harvinainen		

eteisvärinä			harvinainen		
aivoverisuonitapahtuma			harvinainen		
Verisuonisto					
(ortostaattinen) hypotensio (mukaan lukien annoksesta riippuvaiset ortostaattiset vaikutukset)	melko harvinainen		yleinen	yleinen	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					
hengenahdistus			melko harvinainen		
yskä			melko harvinainen		yleisyys tuntematon
Ruoansulatuselimistö					
vatsakipu	melko harvinainen				
ummetus	melko harvinainen				
ripuli			melko harvinainen		yleisyys tuntematon
pahoinvointi			melko harvinainen		
oksentelu			melko harvinainen		
Maksa ja sappi					
haimatulehdus					yleisyys tuntematon
maksatulehdus					harvinainen
poikkeava maksan toiminta					yleisyys tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος					
nokkosihottuma			melko harvinainen		yleisyys tuntematon
kutina			melko harvinainen		yleisyys tuntematon
ihottuma	melko harvinainen		melko harvinainen		yleisyys tuntematon
valoherkkyys					yleisyys tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos					
lihaskipu					yleisyys tuntematon
nivelkipu					yleisyys tuntematon
rabdomyolyyysi					yleisyys tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet					
munuaisten toimintahäiriö			yleinen		
munuaisten vajaatoiminta			yleinen		
Sukupuolielimet ja rinnat					
erektiohäiriöt / impotenssi					yleisyys tuntematon
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat					

voimattomuus	melko harvinainen	yleinen	melko harvinainen	yleinen	
uupumus	melko harvinainen	yleinen	melko harvinainen	yleinen	
turvotus	melko harvinainen				
huonovointisuus					yleisyys tuntematon
Tutkimukset					
hyperkalemia	yleinen		melko harvinainen [†]	yleinen [†]	
kohonnut alaniini-aminotransferaasipitoisuus (ALT) [§]	harvinainen				
veren urea-, seerumin kreatiniini- ja seerumin kaliumpitoisuuden kohoaminen			yleinen		
hyponatremia					yleisyys tuntematon
hypoglykemia				yleinen	

* Mukaan lukien kurkumpään, äänielimen, kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoaminen (mikä aiheuttaa hengitysteiden ahtautumista); joillakin näistä potilaista on raportoitu aikaisemmin angioedeemaa muiden lääkkeiden (mukaan lukien ACE:n estäjien) käytön yhteydessä

** Mukaan lukien Henoch-Schönleinin purppura

|| Erityisesti potilailla, joilla on suonensisäinen nestevajaus, esim. potilailla joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai jotka käyttävät diureetteja suurin annoksin

† Yleinen potilailla jotka käyttivät 150 mg losartaania 50 mg:n sijaan

* Kliinisessä tutkimuksessa hyperkalemia kehittyi 9,9 %:lle losartaanilla hoidetuista ja 3,4 %:lle lumelääkettä saaneista potilaista, joilla oli tyypin 2 diabetes ja munuaissairaus.

§ Parani yleensä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia esiintyi useammin losartaania kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (yleisyys 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 saattavat korjaantua, kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden haittavaikutusprofiili näyttää olevan samankaltainen kuin aikuispotilailla todettu profiili. Pediatrista populaatiota koskevat tiedot ovat rajalliset.

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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

Yliannostuksesta ihmisille on vain vähän tietoa. Yliannostuksen todennäköisimmät merkit voisivat olla hypotensio ja takykardia. Parasymptatikusärsytys (vagusärsytys) voi aiheuttaa bradykardiaa.

Myrkytyksen hoito

Jos oireellista hypotensiota ilmenee, on ryhdyttävä tukitoimiin. Toimenpiteet riippuvat lääkkeenoton ajankohdasta sekä oireiden laadusta ja niiden vaikeusasteesta. Etusijalle on asetettava verenkiertojärjestelmän vakauttaminen. Jos lääke on otettu suun kautta, on annettava riittävä annos aktiivihieiltä. Tämän jälkeen elintoimintoja on seurattava tarkoin. 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 salpaajat
ATC-koodi: C09CA01

Vaikutusmekanismi

Losartaani on suun kautta otettava, synteettinen angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT₁) salpaaja. Angiotensiini II on voimakas verisuonia supistava aine, joka on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä rooli hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II sitoutuu AT₁-reseptoreihin, joita on useissa eri kudoksissa (esim. verisuonten sileissä lihaksissa, lisämunuaisissa, munuaisissa ja sydämessä), ja se käynnistää monia tärkeitä biologisia vaikutuksia, kuten verisuonten supistumisen ja aldosteronin vapautumisen. Angiotensiini II stimuloi myös sileiden lihassolujen lisääntymistä.

Losartaani salpaa selektiivisesti AT₁-reseptoreja. Losartaani ja sen farmakologisesti aktiivinen karboksyylihappometaboliitti, E-3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikki fysiologisesti merkitykselliset angiotensiini II:n vaikutukset, sen lähteestä tai synteeseireitistä 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 reniinin eritystä 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 viittaa tehokkaaseen angiotensiini II -reseptorien salpaukseen. 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 tehokkaampi kuin losartaani painon mukaan mitattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hypertensiotutkimukset

Lievää tai keskivaikeaa essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla suoritetuissa 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 vuorokausirytmä säilyivät läpi vuorokauden. Verenpaineen lasku annosvälin lopussa oli 70–80 % 5–6 tuntia annoksen jälkeen todetusta laskusta.

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

Losartaani tehoaa yhtä hyvin sekä miesten että naisten, ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden potilaiden 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 kerran vuorokaudessa tai atenololia 50 mg kerran vuorokaudessa. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), jonka jälkeen losartaani- tai atenololiannosta tarvittaessa vielä suurennettiin annokseen 100 mg kerran vuorokaudessa. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia ja beetasalpaajia lukuun ottamatta) kunnes tavoiteverenpaine saavutettiin.

Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana 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 %:n luottamusväli: 0,77–0,98). Tämä johtui pääasiassa aivohalvaustapausten vähenemisestä. Losartaanihoito pienensi aivohalvausriskiä atenololiin verrattuna 25 % ($p = 0,001$; 95 %:n 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 (kuten sydäninfarktin, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman), ja etenkin aivohalvauksen riski oli losartaania saaneilla potilailla suurempi kuin atenololia saaneilla. Siksi LIFE-tutkimuksessa saadut, losartaania ja atenololia vertailevat sydän- ja verisuoniperäistä sairastuvuutta ja -kuolleisuutta koskevat tulokset 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 saivat losartaania.

Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa losartaanikaliumin munuaisia suojaava vaikutus, joka on suurempi kuin pelkällä verenpaineen laskulla saavutettava hyöty.

Proteinurisille potilaille, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli 115-265 µmol/l (1,3–3,0 mg/dl), annettiin satunnaistetusti joko losartaania 50 mg kerran vuorokaudessa (ja annosta suurennettiin tarvittaessa verenpainevasteen saavuttamiseksi) tai lumelääkettä tavanomaisen verenpainelääkityksen lisäksi. ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei kuitenkaan saanut olla käytössä.

Tutkijoita kehoitettiin suurentamaan tutkimuslääkkeen annosta tarvittaessa 100 mg:aan vuorokaudessa, ja potilaista 72 % sai 100 mg:n vuorokausiannosta suurimman osan ajasta. Muita verenpainelääkkeitä (diureetteja, kalsiumkanavan salpaajia, alfa- ja beetasalpaajia ja myös keskushermoston kautta vaikuttavia verenpainelääkkeitä) voitiin käyttää tarpeen mukaan täydentävänä hoitona molemmissa tutkimusryhmissä. Potilaiden tilaa seurattiin enintään 4,6 vuotta (keskimäärin 3,4 vuotta). Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli yhdistetty seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistuminen tai loppuvaiheeseen edennyt munuaisten vajaatoiminta (dialyysihoidon tai munuaisensiirron tarve) tai kuolema.

Tulosten perusteella losartaanihoito (327 päätetapahtumaa) pienensi lukumääräisesti ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 16,1 % lumelääkkeeseen (359 päätetapahtumaa) verrattuna ($p = 0,022$). Seuraavien ensisijaisen päätetapahtuman yksittäisten ja yhdistettyjen komponenttien riski pieneni merkittävästi losartaanihoitoa saaneiden 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 tai kuoleman riski pieneni 19,9 % ($p = 0,009$), seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen tai 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 ottaen hyvin siedetty, ja haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisistä oli saman verran kuin lumelääkeryhmässä.

HEAAL-tutkimus

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

Potilaiden tilaa seurattiin yli neljä vuotta (mediaani 4,7 vuotta). Tutkimuksen ensisijaisena yhdistettynä päätetapahtumana oli kuolema (mistä tahansa syystä) tai sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi.

Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden lukumäärän perusteella tutkimus osoitti 150 mg:n losartaanihoidon (828 päätetapahtumaa) pienentäneen päätetapahtuman riskiä 10,1 % ($p = 0,027$, 95 %:n luottamusväli: 0,82 - 0,99) verrattuna 50 mg:n losartaanihoitoon (889 päätetapahtumaa). Ero johtui pääasiassa sydämen vajaatoiminnan vuoksi sairaalahoitoa vaatineiden tapahtumien 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 merkittävästi lisänneet hoidon keskeyttämisten määrää 150 mg losartaania saaneiden ryhmässä.

ELITE I- ja ELITE II -tutkimus

ELITE I-tutkimus kesti 48 viikkoa ja siihen osallistui 722 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat II - IV). Losartaani- ja kaptopriilihoitoa saaneiden potilaiden välillä ei havaittu eroa tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli pitkän aikavälin muutos munuaisten toiminnassa. ELITE I -tutkimuksen havaintoa, jonka mukaan losartaani pienensi kuolleisuusriskiä kaptopriiliin verrattuna, ei vahvistettu myöhemmin tehdyssä ELITE II -tutkimuksessa, jota kuvataan seuraavaksi:

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

Tutkimukseen osallistui 3 152 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokat II - IV), ja potilaiden tilaa seurattiin lähes kahden vuoden ajan (mediaani: 1,5 vuotta). Tavoitteena oli selvittää, vähentääkö losartaani kaikkia kuolinsyitä kattavaa kuolleisuutta enemmän kuin kaptopriili. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta, eli kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden vähenemisessä, ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa losartaanin ja kaptopriilin välillä.

Molemmissa kontrolloiduissa, vaikuttavalla vertailuaineella suoritetuissa (ei siis lumelääkekontrolloiduissa) kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, losartaanin siedettävyys oli parempi kuin kaptopriilin, kun arviointikriteereinä olivat haittatapahtumien vuoksi hoitonsa keskeyttäneiden potilaiden merkitsevästi pienempi määrä ja merkitsevästi vähäisempi yskän esiintyminen.

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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 salpaajan 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.

Pediatriset potilaat

Lasten hypertensio

Losartaanin verenpainetta alentava teho osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 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 annetun losartaanin todettiin laskevan pienimmän pitoisuuden (trough) aikaan mitattua verenpainearvoa annoksesta riippuvalla tavalla.

Annosten ja vasteen havaittiin yleisesti ottaen olevan yhteydessä toisiinsa. Pienimpiä ja keskisuuria annoksia saaneiden ryhmien välillä voitiin todeta selkeä annosten välinen suhde (jakso I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), mutta ryhmien välinen ero pieneni, kun verrattiin keskisuuria annoksia ja kaikkein suurimpia annoksia 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.

Edellä mainitut tulokset varmistuivat jaksolla II, jota varten potilaat kolmen hoitoviikon jälkeen satunnaistettiin joko losartaanihoitoa jatkavaan ryhmään tai lumelääkeryhmään. Ero verenpaineen nousussa oli suurin keskisuuria annoksia aiemmin saaneiden ryhmien potilailla verrattuna lumelääkeryhmien potilaisiin (verenpaineen nousu keskisuuria annoksia aiemmin saaneilla oli 6,70 mmHg vs. 5,38 mmHg suurilla annoksia saaneilla). Kummassakin ryhmässä pienimpiä losartaaniannoksia saaneilla potilailla alhaisimman pitoisuuden aikana mitatun diastolisen verenpaineen nousu oli samansuuruinen kuin lumelääkeryhmän 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, lumelääkkeellä ja aktiiviaineella (amlodipiini) kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa hypertensiivisillä (n = 60) ja normotensiivisillä (n = 246) lapsilla, joilla oli proteinuria. Proteinurian määritelmänä pidettiin virtsan proteiinien/kreatiniinin suhdelukua $\geq 0,3$. Hypertensiiviset potilaat (6–18-vuotiaat) satunnaistettiin saamaan joko losartaania (n = 30) tai amlodipiiniä (n = 30). Normotensiiviset potilaat (1–18-vuotiaat) satunnaistettiin saamaan joko losartaania (n = 122) tai lumelääkettä (n = 124). Losartaania annettiin annoksina 0,7–1,4 mg/kg (enintään 100 mg/vrk). Amlodipiiniä annettiin annoksina 0,05–0,2 mg/kg (enintään 5 mg/vrk).

Kahdentoista viikon hoidon jälkeen todettiin, että losartaania saaneiden potilaiden proteinuriassa oli kaiken kaikkiaan tapahtunut tilastollisesti merkitsevä, 36 %:n väheneminen lähtötasosta; kun lumelääke-/amlodipiiniryhmässä sen sijaan nähtiin 1 %:n suureneminen ($p \leq 0,001$). Hypertensiivisillä potilailla, jotka saivat losartaania, todettiin -41,5 %:n väheneminen proteinuriassa (95 %:n luottamusväli: -29,9; -51,1), kun puolestaan amlodipiiniryhmässä nähtiin +2,4 %:n suureneminen (95 %:n luottamusväli: -22,2; +14,1). Sekä systolinen että diastolinen verenpaine laski enemmän losartaania saaneiden ryhmässä (-5,5/-3,8 mmHg) kuin amlodipiiniryhmässä (-0,1/+0,8 mmHg). Normotensiivisillä lapsilla nähtiin pieni verenpaineen lasku losartaaniryhmässä (-3,7/-3,4 mmHg) verrattuna lumelääkeryhmään. Merkittävää korrelaatiota proteinurian vähenemisen ja verenpaineen laskun välillä ei todettu, mutta on mahdollista, että verenpaineen lasku ainakin osittain vastasi losartaaniryhmän proteinurian vähenemisestä.

Losartaanin pitkäaikaisvaikutuksia lapsipotilailla, joilla on proteinuria, on selvitetty saman tutkimuksen kolme vuotta kestäneessä avoimessa, turvallisuutta selvittävässä jatkovaiheessa. Tutkimukseen kutsuttiin osallistumaan kaikki potilaat, jotka olivat osallistuneet koko 12 viikkoa kestäneeseen perustutkimukseen. Yhteensä 268 potilasta osallistui tutkimuksen avoimeen jatkovaiheeseen, ja heidät satunnaistettiin uudelleen saamaan joko losartaania (n = 134) tai enalapriilia (n = 134). 109 potilasta oli ≥ 3 vuoden seurannassa (ennalta määritetty lopetusajankohta, kun ≥ 100 potilasta oli osallistunut 3 vuotta kestäneeseen seurantaan tutkimuksen jatkovaiheessa). Losartaania ja enalapriilia annettiin tutkijan harkinnan mukaisesti ja annokset vaihtelivat losartaanilla 0,30–4,42 mg/kg/vrk ja enalapriililla 0,02–1,13 mg/kg/vrk välillä. Useimmilla potilailla enimmäisvuorokausiannoksia (< 50 kg painavilla 50 mg ja > 50 kg painavilla 100 mg) ei ylitetty tutkimuksen jatkovaiheen aikana.

Turvallisuutta selvittävän jatkovaiheen tuloksista voitiin todeta, että losartaani oli hyvin siedetty ja johti proteinurian vähentymiseen ilman merkittävää vaikutusta glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR) 3 vuoden aikana. Normotensiivisillä potilailla (n = 205) enalapriilin vaikutus proteinuriaan oli numeerisesti suurempi (-33,0 %; 95 %:n luottamusväli: -47,2, -15,0) kuin losartaanin (-16,6 %; 95 %:n luottamusväli: -34,9, -6,8). Enalapriilin vaikutus glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR) oli myös numeerisesti suurempi

(9,4 ml/min/1,73 m²; 95 %:n luottamusväli: 0,4, 18,4) kuin losartaanin (-4,0 ml/min/1,73 m²; 95 %:n luottamusväli: -13,1, 5,0). Hypertensiivisillä potilailla (n = 49) losartaanin vaikutus proteinuriaan oli numeerisesti suurempi (-44,5 %; 95 %:n luottamusväli: -64,8, -12,4) kuin enalapriiliin (-39,5 %; 95 %:n luottamusväli: -62,5, -2,2). Losartaanin vaikutus hypertensiivisten potilaiden glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR) oli myös numeerisesti suurempi (18,9 ml/min/1,73 m²; 95 %:n luottamusväli: 5,2, 32,5) kuin enalapriiliin (-13,4 ml/min/1,73 m²; 95 %:n luottamusväli: -27,3, 0,6).

Losartaanin turvallisuutta ja tehoa 6 kuukauden - 6 vuoden ikäisten lasten hypertension hoidossa tutkittiin avoimessa kliinisessä annoksenmääritystutkimuksessa. Yhteensä 101 potilasta jaettiin satunnaistetusti kolmeen avoimeen ryhmään, joissa losartaania annettiin erisuuruusina aloitusannoksina: pieni annos oli 0,1 mg/kg/vrk (N = 33), keskisuuri annos 0,3 mg/kg/vrk (N = 34) ja suuri annos 0,7 mg/kg/vrk (N = 34). Näistä potilaista 27 oli vauvaikäisiä eli 6–23 kuukauden ikäisiä. Tutkimuslääke titrattiin seuraavalle annostasolle viikoilla 3, 6 ja 9, ellei verenpaine ollut vielä tavoitetasolla eikä potilas saanut vielä losartaanin enimmäisannosta (1,4 mg/kg/vrk, ei kuitenkaan yli 100 mg/vrk). Tutkimuslääkettä saaneista 99 potilaasta 90 (90,9 %) siirtyi jatkotutkimukseen, jossa seurantakäynnit olivat 3 kuukauden välein. Hoidon keston keskiarvo oli 264 vuorokautta. Kaiken kaikkiaan keskimääräinen verenpaineen lasku lähtötasoon verrattuna oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä (viikolla 3 systolisen verenpaineen muutos lähtötasosta oli pienen annoksen ryhmässä -7,3, keskisuuren annoksen ryhmässä -7,6 ja suuren annoksen ryhmässä -6,7 mmHg ja diastolisen paineen muutos vastaavasti -8,2, -5,1 ja -6,7 mmHg pienen, keskisuuren ja suuren annoksen ryhmässä). Tilastollisesti merkitsevää annoksesta riippuvaa vastetta ei kuitenkaan havaittu systolisen eikä diastolisen paineen osalta. Losartaanin yleinen siedettävyyden oli hyvä 12 viikon hoidon jälkeen, kun sitä annettiin 6 kuukauden - 6 vuoden ikäisille hypertensiivisille lapsille enintään 1,4 mg/kg. Yleinen turvallisuusprofiili oli kaikissa hoitoryhmissä samanlainen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihapponemetaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanitablettien systeeminen hyötyosuus on noin 33 %. Losartaanin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yhdessä tunnissa ja sen aktiivisen metaboliitin huippupitoisuus puolestaan 3–4 tunnissa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun ¹⁴C-radioleimatun losartaanikaliumannoksen jälkeen plasmassa todettavissa olevan radioaktiivisuuden katsotaan johtuvan pääasiassa losartaanista ja sen aktiivisesta metaboliitista. Noin yhdellä prosentilla tutkituista henkilöistä losartaanin on todettu muuntuvan 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. Suun kautta annetun losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on lineaarinen aina 200 mg:n losartaanikaliumannoksiin saakka.

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

Losartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä sekä sappeen että virtsaan. Ihmisille suun kautta annetusta ¹⁴C-radioleimatusta 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 losartaanipitoisuudet plasmassa ovat olleet jopa kaksinkertaiset hypertensiivisten miespotilaiden vastaaviin pitoisuuksiin verrattuina, mutta aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa on miehillä ja naisilla ollut selvityksissä samansuuruinen.

Kun losartaania annettiin suun kautta lievää tai kohtalaista alkoholin aiheuttamaa maksakirroosia sairastaville potilaille, heidän losartaanipitoisuutensa plasmassa nousi 5 kertaa ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus 1,7 kertaa suuremmaksi 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 samankaltaiset imeväisikäisillä ja pikkulapsilla, alle kouluikäisillä, kouluikäisillä ja nuorilla. Metaboliitin farmakokineettiset muuttujat erosivat enemmän toisistaan eri ikäryhmien välillä. Kun alle kouluikäisiä verrattiin nuoriin, nämä erot olivat tilastollisesti merkitsevät. Imeväisikäisten/pikkulasten altistus oli suhteellisen suuri.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä farmakologiaa, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa losartaanin anto aiheutti veren punasolumuuttujien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä ja seerumin ureatyyppipitoisuuden suurenemista sekä seerumin kreatiniiniarvojen satunnaista suurenemista, sydämen painon vähenemistä (ilman histologista korrelaatiota) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja). Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään suoraan vaikuttavien aineiden tavoin losartaanin on osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen, mikä johtaa sikiökuolemiin ja epämuodostumiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti,
selluloosa, mikrokiteinen (E 460i),
tärkkelys, esigelatinoitu (maissi),
magnesiumstearaatti (E 470b).

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi,
titaanidioksidi (E 171),
makrogoli,
talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta
HDPE-purkki: 3 vuotta
HDPE-purkki: Kesto aika avaamisen jälkeen 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

PVC/PVdC/Al -läpipainopakkaukset ja PVC/PE/PVdC/Al -läpipainopakkaukset:
Säilytä alle 25 °C.

OPA/Al/PVC/Al -läpipainopakkaukset:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Valkoiset läpikuultavat HDPE-tablettipurkit, joissa on valkoinen läpikuultava sinetöity polypropeeni (PP)-kierrekorkki kuivausaineella:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVdC/Al -läpipainopakkaukset
PVC/PE/PVdC/Al -läpipainopakkaukset
OPA/Al/PVC/Al -läpipainopakkaukset.

Valkoiset läpikuultamattomat HDPE-tablettipurkit, joissa on valkoinen läpikuultamaton sinetöity polypropeeni (PP)-kierrekorkki kuivausaineella.

Läpipainopakkaukset:

7, 21, 28, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia valkoisessa, läpikuultamattomassa PVC/PVdC/Al-läpipainopakkauksessa; valkoisessa, läpikuultamattomassa PVC/PE/PVdC/Al-läpipainopakkauksessa; tai OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkauksessa.

HDPE-purkit:

30 tai 250 kalvopäällysteistä tablettia valkoisessa läpikuultamattomassa HDPE-tablettipurkissa, jossa on valkoinen läpikuultamaton sinetöity polypropeeni (PP)-kierrekorkki kuivausaineella.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30573

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.1.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.8.2019