

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losartan Medical Valley 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Losartan Medical Valley 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Losartan Medical Valley 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Losartan Medical Valley 12,5 mg tabletti sisältää 12,5 mg losartaania (kaliumsuolana).

Yksi Losartan Medical Valley 50 mg tabletti sisältää 50 mg losartaania (kaliumsuolana).

Yksi Losartan Medical Valley 100 mg tabletti sisältää 100 mg losartaania (kaliumsuolana).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi Losartan Medical Valley 12,5 mg tabletti sisältää 25,27 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Losartan Medical Valley 50 mg tabletti sisältää 25,5 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi Losartan Medical Valley 100 mg tabletti sisältää 51,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Losartan Medical Valley 12,5 mg

Pyöreitä, sinisiä, kalvopäällysteisiä tabletteja.

Losartan Medical Valley 50 mg -tabletti

Pyöreitä, valkoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja.

Losartan Medical Valley 100 mg -tabletti

Pyöreitä, valkoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla sekä 6–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.
- Aikuispotilaiden munuaistaudin hoito osana antihypertensiivistä hoitoa, kun potilaalla on hypertensio ja tyypin 2 diabetes ja proteinuriaa $\geq 0,5$ g/vrk (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Aikuisten kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun angiotensinikonvertaasiestäymin (ACE:n) estäjiä voidaan käyttää *etenkin yskän* tai vasta-aiheiden vuoksi. Jos sydämen vajaatoiminta on statu tasapainoon ACE:n estäjillä, hoitoa ei saa vaihtaa losartaaniin. Potilaan vasemman camión ejektiofraktio saa olla enintään 40 % ja hänen tilansa on oltava kliinisesti stabiili, kun käytetään kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitettua lääkitystä.
- 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. Ovalle potilaista annostuksen nostaminen 100 mg:aan kerran vuorokaudessa (aamuisin) voi tuoda tehokkaamman verenpaineen laskun.

Losartan Medical Valleyä 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. Losartan Medical Valleyä voidaan käyttää samanaikaisesti muiden verenpainelääkkeiden (esim. diureettien, kalsiuminestäjien, alfa- ja beetasalpaajien ja keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden) (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1) kanssa samoin kuin insuliinin ja muiden yleisesti käytettyjen veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkeaineiden (esim. sulfonyyliureoiden, glitatonien ja glukosidaasin estäjien) kanssa.

Sydämen vajaatoiminta

Losartan Medical Valleyin 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 ylläpitotasolle (50 mg kerran vuorokaudessa) potilaan tilan mukaan.

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

Losartan Medical Valleyin tavanomainen aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Verenpainevasteen mukaan hoitoon lisätään pieni annos hydroklooritiatsidia ja/tai Losartan Medical Valley-annos nostetaan 100 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Erietyisryhmät

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt:

Jos potilaan verenkierron nestetilavuus on pienentynyt (esim. jos potilas saa suuria diureettiannoksia), voidaan harkita aloitusannostuksen pienentämistä tasolle 25 mg kerran vuorokaudessa (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 hoidosta 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 20-50kg. (Annos voidaan poikkeustapauksissa suurentaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa). Annos on sovitettava verenpainevasteen mukaan.

Yli 50 kg painavien potilaiden tavallinen 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 glomerulaarinen suodatusnopeus on $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, koska tutkimustiedot puuttuvat (ks. myös kohta 4.4).

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Losartaanitabletit niellään vesilasillisen kanssa.

Losartan Medical Valley voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

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.

Losartan Medical Valley -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

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).

Tällaiset tilat on korjattava ennen losartaanihoidon 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 tyypin 2 diabetes ja nefropatia, hyperkalemiaa esiintyi enemmän losartaanihoitoa kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä. 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 ja kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden 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-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 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. Sen vuoksi losartaanin käyttöä ei 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

Losartaanin – kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden – 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.

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 harvinaisia perinnöllisiä ongelmia, kuten galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä valmistetta.

Raskaus

Losartaanin käyttöä ei tule aloittaa raskauden aikana. Ellei losartaanin hoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskaaksi tuloa suunnittelevien potilaiden hoitoon tulisi käyttää vaihtoehtoisia verenpainelääkitystä, joka on turvallinen myös raskauden aikana. Kun raskaus todetaan, losartaanin hoito tulisi lopettaa välittömästi, ja tarvittaessa tulisi aloittaa vaihtoehtoinen hoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Muut varoitukset ja varotoimet

Kuten angiotensiinikonvertaasienestäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiinin salpaajat 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 verenpainetta alentavat lääkkeet saattavat tehostaa losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Yhtäaikainen käyttö muiden mahdollisesti verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa (trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni ja amifostiini) voi lisätä 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 yhtäaikainen käyttö kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. kaliumia säästävien diureettien: amiloridin, triamterenin, 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 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 tulehduskipulääkkeiden (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 Heidelmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Losartaanin käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). Losartaanin käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (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 on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, losartaanihoito tulisi lopettaa välittömästi, ja tarvittaessa tulisi aloittaa vaihtoehtoinen hoito

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 hyperkalemiää). (Ks. kohta 5.3). Jos losartaanialtistuminen on tapahtunut toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

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

Imetys

Koska käytettävissä ei ole tietoa losartaanin käytöstä imetyksen aikana, losartaanin käyttöä ei suositella, ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneitä tai keskosena syntyneitä lapsia.

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 verensainelääkkeiden 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 (katso LIFE-tutkimus, kohta 5.1)
- kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jolla oli mukana yli 7 700 aikuispotilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (katso 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 proteinuriaa (katso RENAAL-tutkimus, kohta 5.1)

Näissä kliinisissä tutkimuksissa yleisin haittavaikutus oli heitehuimaus.

Alla lueteltujen haittatahtumien esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: 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).

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintymistiheys käyttöaiheen mukaan				Muut
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyyppin 2 diabetes munuais-taudin yhteydessä	
Veri ja imukudos					
anemia			yleinen		tuntematon
trombosytopenia					tuntematon

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintymistiheys käyttöaiheen mukaan				Muut
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuais taudin yhteydessä	Kokemukset markkinoille tulon jälkeen
Immuunijärjestelmä					
Yliherkkyysreaktiot, anafylaktiset reaktiot, angioedeema* ja vaskuliitti**					harvinainen
Psyykkiset häiriöt					
masennus					tuntematon
Hermosto					
heitelhuimaus	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	
uneliaisuus	melko harvinainen				
päänsärky	melko harvinainen		melko harvinainen		
unihäiriöt	melko harvinainen				
tuntoparhat			harvinainen		
migreeni					tuntematon
dysgeusia					tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin					
kiertohuimaus	yleinen	yleinen			
tinnitus					tuntematon
Sydän					
sydämentykytys	melko harvinainen				
angina pectoris	melko harvinainen				
pyörtyminen			harvinainen		
eteisvärinä			harvinainen		
aivoverenkierron häiriöt			harvinainen		
Verisuonisto					
(ortostaattinen) hypotensio (mukaan lukien annoksesta riippuvaiset ortostaattiset vaikutukset)	melko harvinainen		yleinen	yleinen	
Hermityselimet, rintakehä ja välikarsina					
hengenahdistus			melko harvinainen		
yskä			melko harvinainen		tuntematon
Ruoansulatuselimistö					
vatsakipu	melko harvinainen				

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintymistiheys käyttöaiheen mukaan				Muut Kokemukset markkinoille tulon jälkeen
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyypin 2 diabe- tes munuais taud- in yhteydessä	
ummetus	melko harvinainen				
ripuli			melko harvinainen		tuntematon
pahoinvointi			melko harvinainen		
oksentelu			melko harvinainen		
Maksa ja sappi					
haimatulehdus					tuntematon
maksatulehdus					harvinainen
maksan toimintahäiriöt					tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos					
nokkosihottuma			melko harvinainen		tuntematon
kutina			melko harvinainen		tuntematon
ihottuma	melko harvinainen		melko harvinainen		tuntematon
valoherkkyys					tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos					
lihassärky					tuntematon
nivelsärky					tuntematon
rabdomyolyysi					tuntematon
Munuaiset ja virtsatie t					
heikentynyt munuaisten toiminta			yleinen		
munuaisten vajaatoiminta			yleinen		
Sukupuolielimet ja rinnat					
erektiohäiriö/ impotenssi					tuntematon
Yleisoireet ja antopaikasta todettavat haitat					
voimattomuus	melko harvinainen	yleinen	melko harvinainen	yleinen	
väsymys	melko harvinainen	yleinen	melko harvinainen	yleinen	
turvotus	melko harvinainen				
huonovointisuus					tuntematon
Tutkimukset					

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintymistiheys käyttöaiheen mukaan				Muut Kokemukset markkinoille tulon jälkeen
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyypin 2 diabe- tes munuais- taudin yhteydessä	
hyperkalemia	yleinen		melko harvinainen [†]	yleinen [†]	
alaniiniaminotransfe- raasin (ALAT) nousu [§]	harvinainen				
veren ureapitoisuuden, seerumin kreatini- nipitoisuuden ja seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen			yleinen		
hyponatremia					tuntematon
hypoglykemia				yleinen	

*Mukaan lukien kurkunpään, äänihuulten, kasvojen, huulten, nielun ja/tai kelen turpoaminen (mikä aiheuttaa hengitysteiden tukkeutumista); joillakin näistä potilaista oli aikaisemmin esiintynyt angioedeemaa muiden lääkkeiden, muun muassa ACE:n estäjien, käytön yhteydessä.

**Mukaan lukien Henoch-Schönleinin purppura.

|| Erityisesti potilailla, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt, esim. vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla diureettiannoksia käyttävillä potilailla.

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

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

§ Korjautui yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.

Seuraavat haittavaikutukset olivat yleisempiä losartaania kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (esiintyvyys tuntematon): selkäkipu, virtsatieinfektio ja flunssankaltaiset oireet.

Munuaiset ja virtsatie:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävän vaikutuksen seurauksena on raportoitu munuaistoiminnan muutoksia riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta; nämä munuaistoiminnan muutokset voivat korjaantua, kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Lapsipotilaiden haittatapahtumien profiili näyttää olevan samantapainen, kuin aikuisilla potilailla.

Tiedot lapsipotilaista 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
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrk ytysoireet

Yliannostuksesta ihmisillä on saatavissa vain rajoitetusti tietoja. Todennäköisin yliannostuksen oire olisi hypotensio ja sydämen tiheälyöntisyys. Sydämen harvalyöntisyyttä saattaisi ilmetä parasympaattisen hermoston (vagaalisen) stimulaation seurauksena.

Myrkytyksen hoito

Jos ilmenee oireista hypotensiota, tulisi aloittaa tukihoido.

Toimenpiteet riippuvat lääkevalmisteen ottoajankohdasta ja oireiden laadusta ja vakavuudesta. Sydän-verenkiertojärjestelmän vakauttamisen tulisi olla ensisijaisena hoitotoimenpiteenä. Suun kautta otetun annoksen jälkeen on annettava riittävä annos aktiivihiltä. Tämän jälkeen elintoimintoja tulee seurata tarkkaan. Elintoimintojen häiriöt tulee korjata tarvittaessa. Losartaania tai sen aktiivista metaboliittia ei voida poistaa hemodialysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09CA01.

5.1 Farmakodynamiikka

Losartaani on suun kautta otettava, synteettinen angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT₁) salpaaja. 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 karboksyylihappometaboliitti, 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 reniinineritystä estävä angiotensiini II:n negatiivinen palautevaikutus häviää ja plasman reniiniaktiivisuus (PRA) voimistuu. Plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen jota plasman angiotensiini II -pitoisuuden suurenemiseen. Näistä vaikutuksista huolimatta verenpainetta alentava teho ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus

säilyvät, mikä on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorien 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.

Hypertensiotutkimukset

Lievää tai keskivaikeaa essentiaalista hypertensiota sairastaville potilaille tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kerran päivässä annettu losartaani alensi systolista ja diastolista verenpainetta tilastollisesti merkittävästi. 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 todettuna.

Losartaanihoidon lopettaminen ei aiheuttanut verenpainepotilaille äkillistä verenpaineen nousua (rebound). Huolimatta merkittävästä verenpaineen laskusta losartaanilla ei ollut kliinisesti merkittävää 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 9193 iältään 55–80-vuotiaasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenololia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenololiannos 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 merkittävästi 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 merkittävästi 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 atenololia 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 1513 tyyppin 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. Proteiurisille 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 salpaajia 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 (dialyysihoidon 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 merkitsevästi 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 tai 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 merkitsevästi toisistaan. Tässä tutkimuksessa losartaani oli yleisesti hyvin siedetty, ja häiritsevyyttä johtuneita hoidon keskeyttämisistä oli saman verran kuin plaseboryhmässä.

HEAAL-tutkimus

HEAAL-tutkimus (The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) oli kontrolloitu kliininen tutkimus, johon osallistui maailmanlaajuisesti 3834 ältään 18–98-vuotiaasta potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka 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 lääkitymisen lisäksi. ACE:n estäjiä ei kuitenkaan saanut olla käytössä.

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

Tulokset osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden lukumäärän perusteella 150 mg:n losartaanihoito (828 päätetapahtumaa) pienensi päätetapahtuman riskiä 10,1 % ($p = 0,027$, 95 % luottamusväli 0,82–0,99) 50 mg:n losartaanihoitoon (889 päätetapahtumaa) verrattuna. Tämä johtui pääasiassa sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan vuoksi vaativien tapahtumien vähenemisestä. 150 mg:n losartaanihoito pienensi riskiä joutua sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi 13,5 % ($p = 0,025$, 95 % luottamusväli 0,76–0,98) 50 mg:n losartaanihoitoon verrattuna. Kuolintapausten määrässä (kaikki kuolinsyyt huomioiden) ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa hoitoryhmien välillä. Munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja hyperkalemiaa esiintyi yleisemmin 150 mg losartaania saaneiden ryhmässä kuin 50 mg losartaania saaneiden

ryhmässä, mutta nämä haittatapahtumat eivät isänneet merkittävästi hoidon keskeyttämisää 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 3152 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.

Molemmissa vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloiduissa (ei plasebokontrolloiduissa) kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, losartaanin siedettävyys 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.

Renini- ja angiotensiini- ja klosteroonijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta

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 tyyppi 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppi 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjä 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 estäjä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia potilaille, joilla on sekä tyyppi 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset

kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aiskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aiskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriiset potilaat

Lasten hypertensio

Losartan Medical Valleyin 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 verenpainearvoa annoksesta riippuvasti.

Annosten ja vasteen havaittiin yleensä ottaen olevan yhteydessä toisiinsa. Pienintä ja keskiuurta 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 keskiuuria annoksia ja suurinta annosta saaneita ryhmiä (jakso I: -11.65 mmHg vs. $-12,21 \text{ mmHg}$). Pienimmillä tutkituilla annoksilla, 2,5 mg ja 5 mg, jotka vastaavat keskimääräistä vuorokausiannosta $0,07 \text{ mg/kg}$, ei kuitenkaan näyttänyt olevan johdonmukaista verenpainetta alentavaa tehoa.

Nämä tulokset varmistuivat jaksolla II, kun potilaat satunnaistettiin losartaanihoitoa jatkavaan ryhmään tai plaseboryhmään kolmen hoitoviikon jälkeen. Ero verenpaineessa oli suurin keskiuuria annoksia saaneella ryhmällä lumelääkeryhmään verrattuna ($6,70 \text{ mmHg}$ keskiuuria annoksia saaneilla vs. $5,38 \text{ mmHg}$ suuria annoksia 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 proteiinuriaan arvioitiin 12 viikon kliinisessä vertailututkimuksessa, johon osallistui hypertensiivisiä ($n = 60$) ja normotensiivisiä ($n = 246$) lapsia, joilla oli proteiinuria. Losartaania verrattiin plaseboon ja aktiiviseen lääkaineeseen (amlodipiiniin). Proteiurian kriteerinä oli virtsan albumiini/kreatinini-suhde $\geq 0,3$. Hypertensiiviset potilaat (ikä 6–18 vuotta) saivat satunnaistetusti joko losartaania ($n = 30$) tai amlodipiinia ($n = 30$). Normotensiiviset potilaat (ikä 1–18 vuotta) saivat satunnaistetusti joko losartaania ($n = 122$) tai plaseboa ($n = 124$). Losartaania annettiin $0,7\text{--}1,4 \text{ mg/kg}$ (enimmäisannos 100 mg/vrk). Amlodipiinia annettiin $0,05\text{--}0,2 \text{ mg/kg}$ (enimmäisannos 5 mg/vrk).

Kokonaisuudessaan 12 hoitoviikon jälkeen losartaania saaneiden potilaiden proteinuria oli vähentynyt tilastollisesti merkittävästi 36% lähtötasoon verrattuna, kun taas plaseboa tai amlodipiinia saaneiden potilaiden proteinuria oli lisääntynyt 1% ($p \leq 0,001$). Hypertensiivisten losartaania saaneiden potilaiden proteinuria oli vähentynyt lähtötasoon verrattuna tilastollisesti merkittävästi, $-41,5 \%$ (95 %n luottamusväli CI $-29,9, -51,1$), kun taas amlodipiiniryhmässä vastaava luku oli $+2,4 \%$ (95 % CI $-22,2, 14,1$). Sekä systolinen että diastolinen verenpaine laskivat losartaaniryhmässä enemmän ($-5,5\text{--}3,8 \text{ mmHg}$) kuin amlodipiiniryhmässä ($-0,1\text{--}0,8 \text{ mmHg}$). Normotensiivisillä lapsilla havaittiin vähäinen verenpaineen lasku losartaaniryhmässä ($-3,7\text{--}3,4 \text{ mmHg}$) plaseboryhmään verrattuna. Proteiurian vähenemisen ja verenpaineen laskun välillä ei havaittu merkittävää korrelaatiota, mutta on mahdollista, että verenpaineen lasku

vaikutti osataan proteinurian vähenemiseen losartaania saaneessa ryhmässä. Proteinurian vähenemisen pitkäaikaisvaikutuksia ei ole tutkittu lapsipotilailla.

Losartaanin pitkäaikaisvaikutuksia lapsipotilailla, joilla on proteinuria, on tutkittu kolme vuotta kestäneen saman tutkimuksen avoimessa, turvallisuutta selvittävässä jatkovaiheessa. Tutkimukseen kutsuttiin osallistumaan kaikki potilaat, jotka olivat osallistuneet 12 viikkoa kestäneeseen perustutkimukseen. Yhteensä 268 potilasta osallistui tutkimuksen avoimeen jatkovaiheeseen, ja heidät satunnaistettiin uudelleen saamaan losartaania (n=134) tai enalapriilia (n=134). 109 potilasta oli ≥ 3 vuoden seurannassa (ennalta määritetty lopetusajankohta, kun ≥ 100 potilasta 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 suurimpia vuorokausiannoksia (< 50 kg painavilla 50 mg ja > 50 kg painavilla 100mg) ei ylitetty tutkimuksen jatkovaiheen aikana.

Turvallisuutta selvittävän jatkovaiheen tulokset osoittavat, 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 % CI -47,2, -15,0)) kuin losartaanin (-16,6 % (95 % CI -34,9, -6,8)). Enalapriilin vaikutus glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR) oli myös numeerisesti suurempi (9,4 ml/min/1,73m² (95 % CI 0,4, 18,4)) kuin losartaanin (-4,0 ml/min/1,73 m² (95 % CI -13,1, 5,0)). Hypertensiivisillä potilailla (n=49) losartaanin vaikutus proteinuriaan oli numeerisesti suurempi (-44,5 % (95 % CI -64,8, -12,4)) kuin enalapriilin (-39,5 % (95 % CI -62,5, -2,2)). Losartaanin vaikutus hypertensiivisten potilaiden glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR) oli myös numeerisesti suurempi (18,9 ml/min/1,73 m² (95 % CI 5,2, 32,5)) kuin enalapriilin (-13,4 ml/min/1,73m²(95 % CI -27,3, 0,6)).

Losartaanin turvallisuutta ja tehoa 6kuukauden –6vuoden 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 3kuukauden välein. Hoidon keston keskiarvo oli 264vuorokautta. Kaiken kaikkiaan keskimääräinen verenpaineen lasku lähtötasoon verrattuna oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä (viikolla 3 systolisen verenpaineenmuutos 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 siedettävyys 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanitablettien systeeminen hyötyosuus 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. Losartaanin jakaantumistilavuus on 34 litraa.

Biotransformaatio

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun ¹⁴C-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 losartaaniannokseen 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, plasmaan ei kerry merkitsevästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Losartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä sekä sappeen että virtsaan. Ihmisille 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 poikke merkittävästi nuorten hypertensiivisten potilaiden pitoisuuksista.

Hypertensiivisten naispotilaiden plasman losartaanipitoisuudet olivat jopa kaksinkertaiset hypertensiivisten miespotilaiden vastaaviin pitoisuuksiin verrattuna, 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 hemodialyysipotiden 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

Yksi tabletti sisältää seuraavia apuaineita:

mikrokiteinen selluloosa (E460)

laktoosimonohydraatti

esigelatinoitu maissitärkkelys

magnesiumstearaatti (E572)

hydroksipropyyliselluloosa (E463)

hypromelloosi (E464)

Losartan Medical Valley 12,5 mg:n, 50 mg:n ja 100 mg:n tabletit sisältävät kaliumia seuraavina määrinä: 12,5 mg: 1,06 mg (0,027 mmol), 50 mg: 4,24 mg (0,108 mmol) ja 100 mg: 8,48 mg (0,216 mmol).

Losartan Medical Valley 12,5 mg:n tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171), briljanttisininen FCF (E 133).

Losartan Medical Valley 50 mg:n tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171).

Losartan Medical Valley 100 mg:n tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

12,5 mg, 50 mg tai 100 mg: 36 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. .

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, jossa alumiinifoliokansi
12,5 mg: 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 112, 210 tai 280 tabletin pakkaukset.
50 mg: 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 112, 210 tai 280 tabletin pakkaukset.
100 mg: 7, 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112, 210 tai 280 tabletin pakkaukset.

Purkki (HDPE), ja korkki, jossa silikageeli kuivausaine
12,5 mg: 105 tai 110 tablettia.
100 mg: 105 tai 110 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Losartan Medical Valley 12,5 mg: 21973
Losartan Medical Valley 50 mg: 21974
Losartan Medical Valley 100 mg: 21975

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.03.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.09.2018