

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 (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Aikuisten kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun angiotensiinikonvertaasientsyymien (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 aloitus- ja ylläpitoannos, 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) (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1) 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).

lääkkäät 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 $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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), 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 korjaantua, 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 aikanakin 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 verenpainetautiä 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 amifostimi), voi suurentaa hypotension riskiä.

Losartaani metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 (CYP) 2C9 -entsyymien välityksellä aktiiviseksi karboksyylihiappometaboliitiksi. 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 asetyylisalisyylihiapon 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 aikanakin 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)
- kontrolloiduissa 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 proteinuria (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>	
Veri ja imukudos					
anemia			yleinen		yleisyys tuntematon
trombosytopenia					yleisyys tuntematon
Immuunijärjestelmä					
yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot, angioedeema* ja vaskuliitti**					harvinainen
Psyykkiset 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					
kiertokuivaus	yleinen	yleinen			
tinnitus					yleisyys tuntematon

Sydän					
sydämentykytys	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 virtsatie					

munuaisten toimintahäiriö			yleinen		
munuaisten vajaatoiminta			yleinen		
Sukupuolielimet ja rinnat					
erektiöhäiriöt / 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 (ALAT) [§]	harvinainen				
veren urea-, seerumin kreatiniini- ja seerumin kaliumpitoisuuden kohoaminen			yleinen		
hyponatremia					yleisyys tuntematon
hypoglykemia				yleinen	

* Mukaan lukien kurkunkpään, 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 (> 5,5 mmol/l) 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 virtsatie

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
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 vuorokausirytmisi 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 tehoa 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 proteiinuriaa 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 $\mu\text{mol/l}$ (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 merkitsevästi 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 merkitsevästi 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-vuotiaasta 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 merkitsevästi toisistaan. Munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja hyperkalemiaa esiintyi yleisemmin 150 mg losartaania saaneiden ryhmässä kuin 50 mg losartaania saaneiden ryhmässä, mutta nämä haittatapahtumat eivät merkitsevästi 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 siedettävyyden 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 estäjää 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-vuotiaasta 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 annettun 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 suurina 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). Amlodipiinia 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 proteiinurian 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 enalapriilin (-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 enalapriilin (-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 annoksenmäärittäytutkimuksessa. 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 siedettävyyttä 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 karboksyylihappometaboliitti 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, plasmaan 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.

Erityisryhmät

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.

Pediatriset potilaat

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 ureatyypipitoisuuden 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 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta
HDPE-purkki: 3 vuotta

Kestoaika avaamisen jälkeen

HDPE-purkki: 6 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 läpikuultamattomat HDPE-tablettipurkit, joissa on valkoinen läpikuultamaton sinetöity polypropeeni (PP)-kierre korkki kuivausaineella:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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, 100 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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.1.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.8.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.4.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losatrix 12,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg losartankalium, vilket motsvarar 11,44 mg losartan.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 2,25 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita, runda, något välvda filmdragerade tabletter, med "L" präglad på ena sidan och den andra sidan slät. Varje filmdragerad tablett har en diameter på ca 5 mm och är 3 mm tjock.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna samt barn och ungdomar i åldern 6-18 år.
- Behandling av njursjukdom hos vuxna med hypertoni och typ 2-diabetes mellitus med proteinuri på $\geq 0,5$ g/dag som del i en blodtryckssänkande behandling (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).
- Behandling av kronisk hjärtsvikt hos vuxna patienter när behandling med ACE-(angiotensin-converting enzyme)-hämmare inte är lämpligt på grund av biverkningar, särskilt hosta, eller kontraindikation. Patienter med hjärtsvikt som uppnått tillfredsställande effekt med en ACE-hämmare bör inte byta behandling till losartan. Patienterna ska ha en ejektionsfraktion på $\leq 40\%$ och ska vara kliniskt stabila och stå på en etablerad behandlingsregim för kronisk hjärtsvikt vid insättandet.
- För att minska risken för stroke hos vuxna med hypertoni och vänsterkammarhypertrofi, dokumenterad genom EKG (se avsnitt 5.1: LIFE-studien, Etniskt ursprung).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Vanlig startdos och underhållsdos är 50 mg en gång dagligen för de flesta patienter. Maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 3-6 veckor efter påbörjad behandling. Hos vissa patienter kan ytterligare blodtryckssänkning erhållas genom att öka dosen till 100 mg en gång dagligen (på morgonen).

Losartan kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel, särskilt med diuretika (t.ex. hydroklortiazid) (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes mellitus och proteinuri på $\geq 0,5$ g/dag

Vanlig startdos är 50 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 100 mg en gång dagligen baserat på blodtryckssvar tidigast en månad efter påbörjad behandling. Losartan kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (t.ex. diuretika, kalciumflödeshämmare, alfa- eller β -blockare och centralt verkande antihypertensiva läkemedel) (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1) såväl som med insulin och andra vanligen använda hypoglykemiska läkemedel (t.ex. sulfonureider, glitazoner och glukosidashämmare).

Hjärtsvikt

Vanlig startdos hos patienter med hjärtsvikt är 12,5 mg losartan en gång dagligen. Dostitrering sker vanligtvis med en veckas intervall (d.v.s. 12,5 mg dagligen, 25 mg dagligen, 50 mg dagligen, 100 mg dagligen upp till en maximal dos av 150 mg en gång dagligen) med ledning av patientens tillstånd och av hen tolererar.

För att minska risk för stroke hos patienter med hypertoni och vänsterkammarhypertrofi, dokumenterad genom EKG

Vanlig startdos är 50 mg losartan en gång dagligen. Baserat på blodtryckssvar rekommenderas tillägg av en låg dos hydroklortiazid och/eller en ökning av losartan till 100 mg en gång dagligen.

Särskilda patientgrupper

Patienter med minskad blodvolym

Hos patienter med minskad blodvolym (t.ex. hos patienter som behandlas med hög dos diuretika) bör en lägre startdos på 25 mg en gång dagligen övervägas (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

Ingen initial dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som genomgår hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En lägre dos bör övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan är därför kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

6 månader till 6 år

Säkerhet och effekt för barn i åldern 6 månader till 6 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

6 år till 18 år

Till patienter som kan svälja tabletter, är den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen hos patienter som väger 20 - 50 kg. I undantagsfall kan dosen ökas till maximalt 50 mg en gång dagligen. Dosen bör justeras i enlighet med blodtryckssvar.

Hos patienter som väger > 50 kg är standarddosen 50 mg en gång dagligen. I undantagsfall kan dosen ökas till maximalt 100 mg en gång dagligen. Doser över 1,4 mg/kg (eller över 100 mg) dagligen har inte studerats hos barn.

Losartan rekommenderas inte för användning till barn under 6 års ålder, då data för denna patientgrupp är begränsade.

Losartan rekommenderas inte till barn med glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m² då det inte finns tillgängliga studiedata (se avsnitt 4.4).

Losartan rekommenderas inte heller till barn med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Även om en inledande behandling med 25 mg kan övervägas hos patienter över 75 år, är dosjustering vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

Administreringsätt

Losatrix tablettorna ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.
Tabletterna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av Losatrix och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Angioödem

Patienter med angioödem i anamnesen (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) bör följas noggrant (se avsnitt 4.8).

Hypotoni vid elektrolyt-/vätskerubbningar

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen eller vid dosökning, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller natriumbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med losartan påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras eller startdosen sänkas (se avsnitt 4.2). Detta gäller även barn i åldern 6 till 18 år.

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanliga hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och bör åtgärdas. I en klinisk studie utförd på patienter med typ 2-diabetes och nefropati, var förekomsten av hyperkalemi högre i losartan-gruppen jämfört med placebo-gruppen (se avsnitt 4.8). Plasmakoncentrationer av kalium såväl som kreatininclearance bör därför följas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance mellan 30-50 ml/min.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller övriga preparat som möjligen kan höja kaliumhalten i serum (t.ex. trimetoprim) tillsammans med losartan rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetisk data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör en lägre dos övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan ska därför inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Losartan rekommenderas inte heller till barn med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Som en följd av hämningen av renin-angiotensinsystemet, har förändringar av njurfunktionen inklusive njursvikt rapporterats (framför allt hos patienter vars njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökning av S-urea och S-kreatinin rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla vid utsättande av behandlingen. Losartan bör

användas med försiktighet hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.

Nedsatt njurfunktion hos pediatrika patienter

Losartan rekommenderas inte till barn med en glomerulär filtrationshastighet på $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ då inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

Då njurfunktionen kan försämrats bör den följas regelbundet under behandling med losartan. Detta gäller särskilt då losartan ges i samband med andra tillstånd (feber, dehydrering) som sannolikt försämrar njurfunktionen.

Samtidig användning av losartan och ACE-hämmare har visats kunna försämma njurfunktionen. Samtidig användning rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Behandling med losartan rekommenderas därför inte.

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en överdriven blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom.

Hjärtsvikt

Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan nedsatt njurfunktion, finns det (som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet) en risk för allvarlig arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion.

Den terapeutiska erfarenheten av losartan hos patienter med hjärtsvikt och samtidig kraftigt nedsatt njurfunktion, hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass IV), såväl som hos patienter med hjärtsvikt och symtomatisk livshotande hjärtarytmi, är otillräcklig. Losartan bör därför användas med försiktighet hos dessa patientgrupper. En kombination av losartan och β -blockare bör användas med försiktighet (se avsnitt 5.1).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Graviditet

Behandling med losartan bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med losartan anses nödvändig, bör patienter som planerar en eventuell graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med losartan avbrytas direkt och, vid behov, en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Övriga varningar och försiktighetsåtgärder

Liksom för ACE-hämmare verkar losartan och andra angiotensin II receptorblockerare inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta som hos icke-svarta personer, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninivå inom den svarta hypertensiva populationen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av losartan. Samtidig användning med andra substanser som kan inducera blodtryckssänkning som biverkan (såsom tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen och amifostin) kan öka risken för hypotoni.

Losartan metaboliseras huvudsakligen genom cytokrom P450 (CYP)2C9 till den aktiva karboxylsyrametaboliten. I en klinisk studie fann man att flukonazol (hämmare av CYP2C9) minskar exponeringen för den aktiva metaboliten med cirka 50%. Man såg att samtidig behandling med losartan och rifampicin (inducerare av metabolismenzym) gav en 40%-ig sänkning av den aktiva metabolitens plasmakoncentration. Den kliniska betydelsen av denna effekt är inte fastställd. Ingen skillnad i exponeringen sågs vid samtidig behandling med fluvastatin (svag hämmare av CYP2C9).

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II-systemet eller dess effekter, kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika: amilorid, triamteren och spironolakton) eller läkemedel som kan höja kaliumnivåerna (t.ex. heparin, preparat med trimetoprim), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig behandling rekommenderas inte.

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Mycket sällsynta fall har även rapporterats för angiotensin II receptorblockerare. Kombinationen av litium och losartan bör användas med försiktighet. Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas att litiumnivån i serum följs vid samtidig behandling.

När angiotensin II receptorblockerare ges samtidigt med NSAID-preparat (såsom selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II receptorblockerare eller diuretika tillsammans med NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Losartan bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Losartan är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II receptorblockerare men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II receptorblockerare anses nödvändig, bör patienter som planerar en eventuell graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med losartan avbrytas direkt och, vid behov, en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II receptorblockerare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för losartan förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt losartan bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av losartan under amning finns, rekommenderas inte losartan utan istället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och sömnhet tillfälligt kan förekomma vid blodtryckssänkande behandling. Speciellt vid påbörjad behandling eller vid dosökning.

4.8 Biverkningar

Losartan har utvärderats i följande kliniska studier:

- i en kontrollerad klinisk studie på > 3 000 vuxna patienter 18 år och äldre med essentiell hypertoni
- i en kontrollerad klinisk studie på 177 barn med hypertoni i åldern 6 till 16 år
- i en kontrollerad klinisk studie på > 9 000 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med vänsterkammahypertrofi (se LIFE-studien, avsnitt 5.1)
- i kontrollerade kliniska studier på > 7 700 vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt (se ELITE I, ELITE II och HEAAL-studierna, avsnitt 5.1)
- i en kontrollerad klinisk studie på > 1 500 patienter 31 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus och proteinuri (se RENAAL-studien, avsnitt 5.1)

I dessa kliniska studier var den vanligast förekommande biverkningen yrsel.

Biverkningsfrekvenserna i tabellen nedan definieras enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningsfrekvenser identifierade vid placebokontrollerade kliniska studier samt samlad erfarenhet efter godkännande

Biverkning	Biverkningsfrekvens per indikation				Annat
	<i>Hypertoni</i>	<i>Hypertensiva patienter med vänsterkammarehypertrofi</i>	<i>Kronisk hjärtsvikt</i>	<i>Hypertoni och typ 2-diabetes med njursjukdom</i>	<i>Erfarenhet efter godkännande</i>
Blodet och lymfsystemet					
anemi			vanliga		ingen känd frekvens
trombocytopeni					ingen känd frekvens
Immunsystemet					
överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner, angioödem*, och vaskulit**					sällsynta
Psykiska störningar					
depression					ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet					
yrsel	vanliga	vanliga	vanliga	vanliga	
somnolens	mindre vanliga				
huvudvärk	mindre vanliga		mindre vanliga		
sömnstörningar	mindre vanliga				
parestesier			sällsynta		
migrän					ingen känd frekvens
dysgeusi					ingen känd frekvens
Öron och balansorgan					
vertigo	vanliga	vanliga			
tinnitus					ingen känd frekvens
Hjärtat					
palpitationer	mindre vanliga				
<i>angina pectoris</i>	mindre vanliga				
synkope			sällsynta		
förmaksflimmer			sällsynta		
cerebrovaskulär händelse			sällsynta		
Blodkärl					

Biverkning	Biverkningsfrekvens per indikation				Annat
	<i>Hypertoni</i>	<i>Hypertensiva patienter med vänsterkammerhypertrofi</i>	<i>Kronisk hjärtsvikt</i>	<i>Hypertoni och typ 2-diabetes med njursjukdom</i>	<i>Erfarenhet efter godkännande</i>
(ortostatisk) hypotoni (inkluderande dosrelaterade ortostatiska effekter)¶	mindre vanliga		vanliga	vanliga	
Andningsvägar bröstorg och mediastinum					
dyspné			mindre vanliga		
hosta			mindre vanliga		ingen känd frekvens
Magtarmkanalen					
buksmärta	mindre vanliga				
förstoppning	mindre vanliga				
diarré			mindre vanliga		ingen känd frekvens
illamående			mindre vanliga		
kräkningar			mindre vanliga		
Lever och gallvägar					
pankreatit					ingen känd frekvens
hepatit					sällsynta
onormal leverfunktion					ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad					
urtikaria			mindre vanliga		ingen känd frekvens
pruritus			mindre vanliga		ingen känd frekvens
utslag	mindre vanliga		mindre vanliga		ingen känd frekvens
ljuskänslighet					ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
myalgi					ingen känd frekvens
artralgi					ingen känd frekvens
rabdomyolys					ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar					
nedsatt njurfunktion			vanliga		
njursvikt			vanliga		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					

Biverkning	Biverkningsfrekvens per indikation				Annat
	<i>Hypertoni</i>	<i>Hypertensiva patienter med vänsterkammerhypertrofi</i>	<i>Kronisk hjärtsvikt</i>	<i>Hypertoni och typ 2-diabetes med njursjukdom</i>	
erektil dysfunktion/impotens					ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
asteni	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
trötthet	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
ödem	mindre vanliga				
sjukdomskänsla					ingen känd frekvens
Undersökningar					
hyperkalemi	vanliga		mindre vanliga [†]	vanliga [‡]	
förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) [§]	sällsynta				
förhöjda värden av urea i blodet, serumkreatinin och serumkalium			vanliga		
hyponatremi					ingen känd frekvens
hypoglykemi				vanliga	

* inkluderande svullnad av larynx, glottis, ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (orsakande luftvägsobstruktion), för vissa av patienterna hade angioödem tidigare rapporterats i samband med behandling med andra läkemedel, inklusive ACE-hämmare

** inkluderande Henoch-Schönleins purpura

|| särskilt hos patienter med minskad blodvolym, t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller kraftigt diuretikabehandlade patienter

† vanliga hos patienter som fick 150 mg losartan istället för 50 mg losartan

‡ I en klinisk studie på patienter med typ 2-diabetes och nefropati utvecklades hyperkalemi > 5,5 mmol/l hos 9,9% av patienterna som behandlades med losartan och hos 3,4% av patienterna som behandlades med placebo

§ vanligen reversibla efter utsättande

Följande ytterligare biverkningar förekom oftare hos patienter som fick losartan än hos patienter som fick placebo (ingen känd frekvens): ryggsmärta, urinvägsinfektion och influensaliknande symtom.

Njurar och urinvägar

Som en följd av att man hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har förändringar i njurfunktionen, inklusive njursvikt, rapporterats hos riskpatienter. Dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla efter utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Biverkningsprofilen hos pediatrika patienter liknar biverkningsprofilen hos vuxna patienter. Data gällande pediatrika patienter är begränsade.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom vid toxicitet

Data avseende överdosering hos människa är begränsade. De troligaste tecknen på överdosering torde vara hypotoni och takykardi. Bradykardi kan uppkomma från parasympatisk (vagal) stimulering.

Behandling vid toxicitet

Om symtomatisk hypotoni skulle förekomma, bör stödjande behandling inledas.

Åtgärder som bör vidtas beror på tiden från intag samt symtomens art och svårighetsgrad. Stabilisering av hjärt-kärlsystemet bör ges prioritet. Efter peroralt intag är behandling med en avvägd dos aktivt kol indicerad. Efteråt bör en noggrann uppföljning av vitala parametrar genomföras. Vitala parametrar bör korrigeras om nödvändigt.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II receptorblockerare (ARBs)
ATC kod: C09CA01

Verkningsmekanism

Losartan är en syntetisk peroral angiotensin II receptorblockerare (typ AT₁). Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primärt aktiva hormonet hos renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertension. Angiotensin II binder till AT₁-receptorn i olika vävnader (t.ex. vaskulär glatt muskulatur, binjure, njurar och hjärta) och framkallar en rad viktiga fysiologiska effekter, inkluderande vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation hos glatt muskulatur.

Losartan blockerar selektivt AT₁-receptorn. *In vitro* och *in vivo* blockerar losartan och dess farmakologiskt aktiva karboxylsyrametabolit E-3174 alla fysiologiskt kända effekter av angiotensin II, oavsett ursprung eller syntesväg.

Losartan har ingen agonistaktivitet och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för hjärt-kärlfunktionen. Losartan hämmar inte heller ACE (kinas II), det enzym som bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av oönskade bradykininmedierade effekter.

Under behandling med losartan resulterade avlägsnande av angiotensin IIs negativa återkoppling av reninfrisättning i ökad plasma-renin aktivitet (PRA). Ökning av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa ökningar bibehålls blodtryckssänkande effekt och suppression av

aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II receptorblockad. Efter utsättande av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivån till dess utgångsvärden inom 3 dagar.

Både losartan och dess huvudsakliga aktiva metabolit har en avsevärt större affinitet till AT₁-receptorn än till AT₂-receptorn. Den aktiva metaboliten är 10 till 40 gånger mer effektiv än losartan baserat på viktförhållandet.

Klinisk effekt och säkerhet

Hypertonistudier

I kontrollerade kliniska studier har behandling med losartan en gång dagligen hos patienter med lätt till måttlig essentiell hypertoni visat statistiskt signifikanta sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätningar av blodtrycket 24 timmar efter dosering jämfört med 5 - 6 timmar efter dosering visade blodtryckssänkning över 24 timmar; den naturliga dygnsrytmen bibehölls. Blodtryckssänkning vid slutet av dosintervallet var 70–80 % av den effekt som sågs 5 - 6 timmar efter dosering.

Utsättning av losartanbehandling hos hypertensiva patienter ledde inte till en hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension"). Trots markanta sänkningar av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydelsefulla effekter på hjärtfrekvensen.

Effekten av losartan är likvärdig hos män och kvinnor samt hos yngre (under 65 års ålder) och äldre hypertensiva patienter.

LIFE-studien

The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)-studien var en randomiserad, trippel-blind studie med aktiv kontroll hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammerhypertrofi. Patienterna randomiserades till losartan 50 mg en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (< 140/90 mmHg) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan- eller atenololdosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare och β -blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målblodtryck.

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet mätt som en minskning av den kombinerade incidensen av dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant till likvärdiga nivåer i de båda grupperna. Behandling med losartan resulterade i en riskreduktion på 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77 - 0,98) jämfört med atenololbehandling hos patienter med det sammansatta effektmåttet. Resultatet berodde huvudsakligen på en signifikant reduktion av strokeincidensen. Behandling med losartan gav en riskreduktion för stroke på 25 % jämfört med atenololbehandling ($p = 0,001$, 95 % konfidensintervall 0,63 - 0,89). Antal fall av död i hjärt-kärlsjukdom och hjärtinfarkt skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna.

Etniskt ursprung:

I LIFE-studien hade svarta patienter som behandlades med losartan en högre risk att drabbas av det primära sammansatta effektmåttet d.v.s. kardiovaskulära händelser (t.ex. hjärtinfarkt, dödlighet i hjärt-kärlsjukdom) och framför allt stroke, jämfört med svarta patienter som behandlades med atenolol. Resultaten i LIFE-studien för losartan jämfört med atenolol avseende kardiovaskulär morbiditet och mortalitet gäller därför inte för svarta patienter med hypertension och vänsterkammerhypertrofi.

RENAAL-studien

The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)-studien var en kontrollerad klinisk studie som genomfördes i hela världen hos 1 513 patienter med typ 2-diabetes och proteinuri, med eller utan hypertension. 751 patienter behandlades med losartan.

Målet med studien var att visa en nefroprotektiv effekt med losartankalium utöver nyttan av den blodtryckssänkande effekten.

Patienter med proteinuri och med ett S-kreatinivärde mellan 115 och 265 $\mu\text{mol/l}$ (1,3-3,0 mg/dl) randomiserades till antingen losartan 50 mg en gång dagligen, upptitrerat om nödvändigt för att uppnå blodtryckssvar, eller till placebo, som tillägg till konventionell blodtryckssänkande behandling exkluderande ACE-hämmare och angiotensin II receptorblockerare.

Prövare instruerades till att titrera studieläkemedlet till 100 mg dagligen vid behov och 72 % av patienterna fick 100 mg dagligen under huvuddelen av tiden. Andra blodtryckssänkande läkemedel (diuretika, kalciumflödeshämmare, α - eller β -blockare och centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel) var tillåtna som tilläggsbehandling beroende på behoven i de båda grupperna. Patienter följdes upp under 4,6 år (i genomsnitt 3,4 år). Det primära effektmåttet i studien var sammansatt av fördubblad S-kreatininkoncentration, njursjukdom i slutskedet (behov av dialys eller njurtransplantation) eller död.

Resultaten visade att behandling med losartan (327 händelser) jämfört med placebo (359 händelser) resulterade i en riskreduktion om 16,1 % ($p = 0,022$) hos patienter med det primära sammansatta effektmåttet. För följande individuella och kombinerade komponenter av det primära effektmåttet sågs en signifikant riskreduktion i gruppen som behandlades med losartan; 25,3 % riskreduktion av fördubblad S-kreatininkoncentration ($p = 0,006$); 28,6 % riskreduktion för njursjukdom i slutskedet ($p = 0,002$); 19,9 % riskreduktion för njursjukdom i slutskedet eller död ($p = 0,009$); 21,0% riskreduktion för fördubblad S-kreatininkoncentration eller njursjukdom i slutskedet ($p = 0,01$). Ingen signifikant skillnad sågs mellan de två behandlingsgrupperna med avseende på mortalitet oberoende av orsak.

Tolerabiliteten för losartan var generellt sett god i denna studie, vilket visades genom samma incidens av avbrott i behandlingen p.g.a. biverkningar som för placebo.

HEAAL-studien

The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL)-studien var en kontrollerad klinisk studie som genomfördes i hela världen på 3 834 hjärtsviktpatienter (NYHA Klass II-IV) i åldern 18 till 98 år som var intoleranta mot behandling med ACE-hämmare. Patienterna randomiserades till att få losartan 50 mg en gång dagligen eller losartan 150 mg, som tillägg till konventionell behandling exkluderande ACE-hämmare.

Patienterna följdes i mer än 4 år (medianvärde 4,7 år). Det primära effektmåttet i studien var ett sammansatt effektmått av mortalitet oberoende av orsak eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt.

Resultatet visade att behandling med 150 mg losartan (828 händelser) jämfört med 50 mg losartan (889 händelser) resulterade i en riskreduktion om 10,1 % ($p = 0,027$, 95 % konfidensintervall 0,82 - 0,99) avseende antalet patienter som uppnådde det primära sammansatta effektmåttet. Detta berodde främst på en reduktion av antalet sjukhusinläggningar för hjärtsvikt. Behandling med 150 mg losartan reducerade risken för sjukhusinläggning för hjärtsvikt med 13,5 % jämfört med 50 mg losartan ($p = 0,025$, 95 % konfidensintervall 0,76 - 0,98). Ingen signifikant skillnad sågs mellan behandlingsgrupperna med avseende på mortalitet oberoende av orsak. Nedsatt njurfunktion, hypotoni och hyperkalemi var vanligare i gruppen som fick 150 mg än i gruppen som fick 50 mg, men dessa biverkningar ledde inte till något signifikant ökat avbrytande av läkemedelsbehandling i gruppen som fick 150 mg.

ELITE I- och ELITE II-studierna

I ELITE I-studien som genomfördes under 48 veckor på 722 patienter med hjärtsvikt (NYHA Klass II-IV) sågs inga skillnader mellan patienter som behandlades med losartan och de patienter som behandlades med kaptopril med avseende på det primära effektmåttet på långtidsförändringar av njurfunktionen.

Observationen i ELITE I-studien, att losartan jämfört med kaptopril minskade risken för mortalitet, kunde inte visas i den efterföljande ELITE II-studien, vilken beskrivs nedan.

I ELITE II-studien jämfördes losartan 50 mg en gång dagligen (startdos 12,5 mg, ökning till 25 mg och sedan 50 mg en gång dagligen) med kaptopril 50 mg tre gånger dagligen (startdos 12,5 mg, ökning till 25 mg och sedan 50 mg tre gånger dagligen). Det primära effektmåttet i denna prospektiva studie var mortalitet oberoende av orsak.

I denna studie följde man 3 152 patienter med hjärtsvikt (NYHA Class II-IV) under nästan två år (medianvärde: 1,5 år) för att fastställa om losartan är överlägsen kaptopril avseende reducerad mortalitet oberoende av orsak. Inga statistiskt signifikanta skillnader observerades mellan losartan och kaptopril med avseende på det primära effektmåttet, reducerad mortalitet oberoende av orsak.

I båda dessa kontrollerade studier med aktiv jämförelsegrupp (ej placebo-kontrollerade) hos patienter med hjärtsvikt var tolerabiliteten för losartan bättre än för kaptopril, mätt genom en signifikant lägre incidens av avbruten behandling p.g.a. biverkningar och en signifikant lägre andel patienter som fick hosta.

En ökad mortalitet observerades i ELITE II i den lilla sub-grupp (22 % av alla patienter med hjärtsvikt) som behandlades med β -blockare innan studiestart.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrik population

Barn och ungdomar med hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av losartan fastställdes i en klinisk studie på 177 barn med hypertension i åldern 6 till 16 år, med en kroppsvikt > 20 kg och en glomerulär filtrationshastighet på > 30 ml/min/1,73 m². Patienter som vägde > 20 kg till < 50 kg fick antingen 2,5 mg, 25 mg eller 50 mg losartan dagligen och patienter som vägde > 50 kg fick antingen 5 mg, 50 mg eller 100 mg losartan dagligen. Efter tre veckor

resulterade en behandling med losartan en gång dagligen i en dosberoende sänkning av dalvärdes-blodtrycket (through).

Totalt sett observerades en dos-respons. Dos-respons-förhållandet var väldigt uppenbart i lågdosgruppen jämfört med medeldosgruppen (period I: -6,2 mmHg respektive -11,65 mmHg) men avklingade när man jämförde medeldosgruppen med högdosgruppen (period I: -11,65 mmHg respektive -12,21 mmHg). De lägsta studerade doserna, 2,5 mg och 5 mg, motsvarande i genomsnitt en daglig dos på 0,07 mg/kg, och dessa verkade inte kunna ge en jämn blodtryckssänkande effekt.

Dessa resultat bekräftades under period II i studien, där patienterna efter tre veckors behandling randomiserades till fortsatt losartanbehandling eller placebo. Skillnaden i blodtrycksökning jämfört med placebo var störst i medeldosgruppen (6,70 mmHg i medeldos respektive 5,38 mmHg i högdos). Stegringen av dalvärdet för diastoliskt blodtryck var dock likvärdig hos patienter som fick placebo och hos de patienter som fortsatt med den lägsta dosen losartan i varje grupp; återigen en antydning att den lägsta dosen i varje grupp inte gav en signifikant blodtryckssänkande effekt.

Långtidseffekt av losartan på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats. Långtidseffekt av blodtryckssänkande behandling med losartan för att sänka kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos barn har inte heller bekräftats.

Effekten av losartan på proteinuri utvärderades i en 12-veckors klinisk studie med placebo- och aktiv (amlodipin) kontroll på hypertensiva (n = 60) och normotensiva (n = 246) barn med proteinuri. Proteinuri definierades som förhållandet protein/kreatinin i urinen $\geq 0,3$. Hypertensiva patienter (i åldern 6 till 18 år) randomiserades till antingen losartan (n = 30) eller amlodipin (n = 30). De normotensiva patienterna (i åldern 1 till 18 år) randomiserades till antingen losartan (n = 122) eller placebo (n = 124). Losartan gavs i doser om 0,7 mg/kg till 1,4 mg/kg (upp till maximalt 100 mg per dag). Amlodipin gavs i doser om 0,05 mg/kg till 0,2 mg/kg (upp till maximalt 5 mg per dag).

Sammantaget, efter 12 veckors behandling, uppvisade de patienter som fick losartan en statistiskt signifikant minskning från utgångsvärdet för proteinuri med 36 % jämfört med en ökning på 1 % i placebo-/amlodipingruppen ($p \leq 0,001$). De hypertensiva patienter som fick losartan uppvisade en minskning från utgångsvärdet för proteinuri med -41,5 % (95 % konfidensintervall -29,9 - -51,1) jämfört med +2,4 % (95 % konfidensintervall -22,2 - 14,1) i amlodipingruppen. Sänkningen av både systoliskt och diastoliskt blodtryck var större i losartangruppen (-5,5/-3,8 mmHg) jämfört med amlodipingruppen (-0,1/+0,8 mmHg). Hos normotensiva barn såg man en liten blodtryckssänkning i losartangruppen (-3,7/-3,4 mmHg) jämfört med placebo. Ingen signifikant korrelation konstaterades mellan minskad proteinuri och blodtryck, det är dock möjligt att minskningen av proteinuri i gruppen som behandlades med losartan delvis berodde på sänkningen i blodtryck.

Långtidseffekten av losartan hos barn med proteinuri studerades i upp till 3 år i den öppna säkerhetsuppföljningen i samma studie, till vilken alla patienter som fullföljde den 12-veckor långa grundstudien inbjöds att delta. Totalt påbörjade 268 patienter den öppna förlängningsdelen och randomiserades igen till losartan (n = 134) eller enalapril (n = 134) och 109 patienter följdes i ≥ 3 år (studieavslut förbestämt till ≥ 100 patienter som fullföljt 3 års uppföljning i förlängningsperioden). Dosintervallen för losartan och enalapril var 0,30 till 4,42 mg/kg/dag respektive 0,02 till 1,13 mg/kg/dag och gavs enligt prövarens bedömning. Den maximala dagliga dosen 50 mg vid kroppsvikt < 50 kg och 100 mg vid > 50 kg överskreds inte för de flesta patienter under studiens förlängningsdel.

Sammanfattningsvis, visar resultaten från säkerhetsuppföljningen att losartan givet under 3 år tolererades väl och ledde till bibehållen minskning av proteinuri utan märkbar förändring i glomerulär filtrationshastighet (GFR). Hos normotensiva patienter (n = 205) hade enalapril en numeriskt sett större effekt på proteinuri [-33,0 % (95 % konfidensintervall -47,2 - -15,0) jämfört med -16,6 % (95 % konfidensintervall -34,9 - 6,8)] och på GFR [9,4 (95 % konfidensintervall 0,4 - 18,4) jämfört med -4,0 (95 % konfidensintervall -13,1 - 5,0) ml/min/1,73m²] jämfört med losartan. Hos hypertensiva patienter (n = 49) hade losartan en numeriskt sett större effekt på proteinuri [-44,5 % (95% konfidensintervall -64,8 - -12,4) jämfört med -39,5 % (95 %

konfidensintervall -62,5 - -2,2)] och GFR [18,9 (95 % konfidensintervall 5,2 - 32,5) jämfört med -13,4 (95 % CI -27,3 - 0.6 ml/min/1,73m²)] jämfört med enalapril.

En öppen klinisk studie avseende dosintervall genomfördes för att studera säkerheten och effekten av losartan hos pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6 månader till 6 år. Totalt 101 patienter randomiserades till en av tre öppna startdoser med losartan: en låg dos med 0,1 mg/kg/dag (n = 33), en mellandos med 0,3 mg/kg/dag (n = 34) eller en hög dos med 0,7 mg/kg/dag (n = 34). Av dessa var 27 spädbarn, vilket definierades som barn mellan 6 och 23 månaders ålder. Studieläkemedlet titrerades till nästa dosnivå vid vecka 3, 6 och 9 för patienter som ännu inte nått önskat blodtryck och som ännu inte nått maximal dos losartan (1,4 mg/kg/dag, utan att överstiga 100 mg/dag).

Av de 99 patienter som behandlades med studieläkemedel fortsatte 90 (90,9 %) patienter i den uppföljande studien med återbesök var tredje månad. Behandlingens medellängd var 264 dagar.

Sammanfattningsvis sågs en liknande genomsnittlig sänkning av blodtrycket från utgångsvärdet mellan alla behandlingsgrupper (ändring från utgångsvärdet i systoliskt blodtryck till vecka 3 var -7,3, -7,6, och -6,7 mmHg för låg-, mellan-, respektive högdosgrupperna och motsvarande ändring från utgångsvärdet i diastoliskt blodtryck -8,2, -5,1 och -6,7 mmHg). Det fanns dock ingen statistiskt signifikant dosberoende respons i effekt för systoliskt blodtryck och diastoliskt blodtryck.

Vid doser så höga som 1,4 mg/kg tolererades losartan generellt väl hos barn mellan 6 månader och 6 år med hypertoni efter 12 veckors behandling. Den övergripande säkerhetsprofilen föreföll jämförbar mellan behandlingsgrupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår första passage-metabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och andra inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgängligheten för losartantabletter är cirka 33 %. Maximal plasmakoncentration av losartan och dess aktiva metabolit uppnås inom cirka 1 respektive 3 - 4 timmar.

Distribution

≥ 99 % av såväl losartan som dess aktiva metabolit binds till plasmaproteinerna, huvudsakligen till albumin. Distributionsvolymen för losartan är 34 liter.

Metabolism

Cirka 14 % av en intravenös eller peroral dos av losartan omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter intravenös eller peroral tillförsel av radioaktivt märkt (¹⁴C) losartankalium, härrör cirkulerande radioaktivitet i plasma huvudsakligen från losartan och dess aktiva metabolit. Minimal omvandling av losartan till dess aktiva metabolit sågs hos cirka 1 % av de studerade individerna.

Utöver den aktiva metaboliten, bildas också inaktiva metaboliter.

Eliminering

Plasmaclearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 600 ml/min respektive 50 ml/min. Renalt clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 74 ml/min respektive 26 ml/min. Cirka 4 % av en peroral dos utsöndras oförändrad i urinen och cirka 6 % utsöndras som aktiv metabolit i urinen. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering med losartankalium upp till 200 mg.

Efter peroral administrering avklingar plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit multiexponentiellt med en terminal halveringstid på cirka 2 respektive 6 - 9 timmar. Vid en dosering på 100 mg dagligen ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Utsöndring av losartan och dess metaboliter via både urinen och gallan bidrar till elimineringen. Efter tillförsel av peroral/intravenös dos av radioaktivt märkt (¹⁴C) losartan i människa, återfinns cirka 35 %/43 % av radioaktiviteten i urinen och 58 %/50 % i feces.

Särskilda patientgrupper

Plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit skiljer sig inte nämnvärt mellan äldre och yngre patienter med hypertension.

Plasmakoncentrationerna av losartan var upp till 2 gånger högre hos kvinnor med hypertension än hos män med hypertension, medan plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten inte skiljde sig åt mellan män och kvinnor.

Hos patienter med mild till måttlig alkoholinducerad levercirros var plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga frivilliga män (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Plasmakoncentrationer av losartan ändras inte hos patienter med ett kreatininclearance över 10 ml/minut. Jämfört med patienter med normal njurfunktion är AUC för losartan cirka 2 gånger högre hos patienter som genomgår hemodialys.

Plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten påverkas inte hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som genomgår hemodialys.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för losartan har undersökts hos 50 barn med hypertoni i åldern > 1 månad till < 16 år vid peroral administrering en gång dagligen, motsvarande cirka 0,54 till 0,77 mg/kg losartan (genomsnittlig dygnsdos).

Resultaten visade att den aktiva metaboliten bildas från losartan i alla åldersgrupper. Resultaten visade ungefär likvärdiga farmakokinetiska parametrar för losartan efter oral administrering hos spädbarn, småbarn, förskolebarn, skolbarn och ungdomar. De farmakokinetiska parametrarna för metaboliten skilde sig i större utsträckning mellan åldersgrupperna. När man jämförde förskolebarn med ungdomar blev skillnaderna statistiskt signifikanta. Exponeringen i spädbarn/småbarn var förhållandevis hög.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I toxicitetsstudier med upprepade doser inducerade losartan en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S-urea-N och tillfälliga stegringar av S-kreatininvärden, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (slemhinnelesioner, sår, erosion och blödningar). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har losartan visats inducera biverkningar på den sena fosterutvecklingen, resulterande i fosterdöd och malformationer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa (E460i)
pregelatiniserad (majs)stärkelse
magnesiumstearat (E470b).

Filmdragering:

polyvinylalkohol
titandioxid (E171)
makrogol
talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år
HDPE-burk: 3 år

Hållbarhet efter första öppnandet
HDPE-burk: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC/PVdC/Al-blister eller PVC/PE/PVdC/Al-blister:

Förvaras vid högst 25°C

OPA/Al/PVC/Al-blister:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Vita ogenomskinliga tablettburkar av HDPE med vita, ogenomskinliga, förseglade skruvlock av polypropen (PP) försedda med torkmedel:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC//Al-blister
PVC/PE/PVdC//Al-blister
OPA/Al/PVC//Al-blister

Vita ogenomskinliga tablettburkar av HDPE med vita, ogenomskinliga, förseglade skruvlock av polypropen (PP) försedda med torkmedel.

Blister:

7, 21, 28, 30 eller 100 filmdragerade tabletter i vita, ogenomskinliga PVC/PVdC//Al-blister eller i vita ogenomskinliga PVC/PE/PVdC//Al-blister eller i OPA/Al/PVC//Al-blister.

HDPE-burkar:

30, 100 eller 250 filmdragerade tabletter i vita, ogenomskinliga tablettburkar av HDPE med vita, ogenomskinliga, förseglade skruvlock av polypropen (PP) försedda med torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30573

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.1.2014
Datum för den senaste förnyelsen: 30.8.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.4.2021