

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losatrix 25 mg, 50 mg ja 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Losatrix 25 mg tabletti sisältää 25 mg losartaanikaliumia.

Yksi Losatrix 50 mg tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia.

Yksi Losatrix 100 mg tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 25 mg tabletti sisältää 4,5 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 50 mg tabletti sisältää 9 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 100 mg tabletti sisältää 18 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Losatrix 25 mg tabletti

Valkoinen, soikea, hieman kupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät ”2” ja ”5” jakourteen eri puolilla ja toisella puolella on pelkkä jakouurre.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Losatrix 50 mg tabletti

Valkoinen, soikea, hieman kupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”50” ja toisella puolella on jakouurre.

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Losatrix 100 mg tabletti

Valkoinen, soikea, hieman kupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”100” ja toisella puolella on jakouurre.

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Aikuisten ja 6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten essentiaalisen hypertension hoito.
- Munuaistaudin hoito osana antihypertensiivistä hoitoa, kun aikuisella 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 angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE:n) estäjä 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 ejektiofraktio saa olla enintään 40 % ja hänen tilansa on oltava stabiili, kun käytetään kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitettua lääkitystä.

- Aivohalvausriskin vähentäminen, kun aikuisella potilaalla on hypertensio ja EKG:llä todettu vasemman kammion hypertrofia (ks. kohta 5.1 LIFE-tutkimus, rotu)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Useimmille potilaille sopiva aloitus- ja ylläpitoannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan 3–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Osalle potilaista annostuksen nostaminen 100 mg:aan kerran vuorokaudessa (aamuisin) voi tuoda tehokkaamman verenpaineen laskun.

Losatrixia 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.

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

Sydämen vajaatoiminta

Losartaanin tavallinen aloitusannos sydämen vajaatoimintapotilaille on 12,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta tulee yleensä nostaa viikon välein (ts. 12,5 mg vuorokaudessa, 25 mg vuorokaudessa, 50 mg vuorokaudessa, 100 mg vuorokaudessa, suurimpaan annokseen 150 mg kerran vuorokaudessa) potilaan tilan mukaan.

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

Losatrixin tavanomainen aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Verenpainevasteen mukaan hoitoon lisätään pieni annos hydroklooritiatsidia ja/tai Losatrix-annos nostetaan 100 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoiminta ja hemodialyysihoito eivät edellytä aloitusannostuksen muuttamista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Pediatriset potilaat

6 kuukauden–alle 6 vuoden ikäiset lapset

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 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

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

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

Losartaania ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, koska tämän potilasryhmän hoidosta on vähän tietoa. Losartaania ei suositella lapsille, joiden glomerulusten suodatusnopeus on $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, koska tutkimustiedot puuttuvat (ks. myös kohta 4.4).

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Losartaanitabletit niellään vesilasillisen kanssa.

Losatrix voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdissa 4.4 ja 6.1 mainituille apuaineille.

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

Vaikea maksan vajaatoiminta.

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) hänen tilaansa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.8).

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö

Oireista hypotensiota, erityisesti ensimmäisen annoksen ja annoksen nostamisen jälkeen, saattaa esiintyä potilailla, joilla on neste- ja/tai natriumvajausta (tehokkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun vuoksi). Nämä tilat on korjattava ennen losartaanin käytön aloittamista tai hoito on aloitettava pienemmällä aloitusannoksella (ks. kohta 4.2). Tämä koskee myös 6-18 -vuotiaita lapsipotilaita.

Elektrolyyttihäiriöt

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut, ja ne tulee korjata. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja nefropatia, hyperkalemiaa esiintyi enemmän losartaania saaneiden ryhmässä kuin lumelääkettä saaneiden ryhmässä (ks. kohta 4.8).

Plasman kaliumpitoisuutta sekä kreatiniinipuhdistuma-arvoja on siksi seurattava tarkoin. Potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin, jos hänellä on sydämen vajaatoimintaa ja kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min. Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden seerumien 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 vajaatoimintaa, sillä farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että losartaanin pitoisuus kirroosipotilaiden plasmassa on suurentunut merkittävästi. Losartaanin käytöstä ei ole kokemuksia

vaikkea maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Siksi losartaania ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).
Losartaania ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoitoon (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat lapsipotilaat

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

Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti losartaanihoidon aikana, koska niiden toiminta saattaa heiketä. Tämä koskee etenkin tilanteita, kun losartaania annetaan sellaisten tilojen yhteydessä (kuume, nestevajaus), jotka todennäköisesti heikentävät munuaisten toimintaa.

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

Munuaisen siirto

Munuaissiirteen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

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

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

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

Sydämen vajaatoiminta

Losartaanin – kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden – käyttöön liittyy vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan vaara, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös munuaisten vajaatoiminta. Losartaanin käytöstä sydämen vajaatoimintaa ja samanaikaista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka IV) sairastavien potilaiden sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla esiintyy oireisia henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä, hoitoon ei ole riittävästi kokemusta. Siksi losartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä. Losartaanin ja beetasalpaajan yhdistelmää on käytettävä varoen (ks. kohta 5.1).

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

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

Apuaineet

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

Raskaus

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

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.

Muut varoitukset ja varotoimet

Kuten angiotensiinikonvertaasimestäjäien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiini II -reseptorin salpaajat alentavat heikommin mustaihoisten kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien 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 lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa haittavaikutuksena hypotensiota (kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni ja amifostiini), saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

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

Kuten muiden angiotensiini II:n muodostumista tai vaikutuksia estävien lääkkeiden, 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 suolavalmisteiden kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

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

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (selektiivisten COX-2-entsyymien estäjien, tulehdusta estävinä annoksina annettun asetyylisalisyylihapon ja ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heiketä. Samanaikainen angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai diureettien ja tulehduskipulääkkeiden käyttö voi suurentaa munuaisten toimintahäiriöiden pahenemisen vaaraa,

kuten mahdollista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta etenkin, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikkoa. Tätä lääkeyhdistelmää on annettava varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin.

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

4.6 Hedelmällisyys , raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

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

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut losartaanille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt losartaania, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että verenpainelääkkeiden käyttöön voi toisinaan liittyä heitehuimausta tai uneliaisuutta, varsinkin hoidon alkuvaiheessa tai annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Losartaania on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 3000 vähintään 18-vuotiasta aikuispotilasta, joilla oli essentielli hypertensio.
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä 6–16-vuotiasta lapsipotilasta.

- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 9000 hypertensiivistä 55–80-vuotiasta potilasta, joilla oli vasemman kammion hypertrofia. (kts. LIFE-tutkimus, kohta 5.1)
- Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 7700 aikuispotilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta. (kts. ELITE I, ELITE II ja HEAAL -tutkimukset, kohta 5.1)
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 1500 vähintään 31-vuotiasta tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa. (kts. RENAAL-tutkimus, kohta 5.1)

Näissä kliinisissä tutkimuksissa yleisin haittavaikutus oli heitehuimaus.

Alla lueteltujen haittatapahtumien esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutusten esiintymistiheys

| Haittavaikutus | Haittavaikutusten esiintymistiheys indikaation mukaan | | | | Muu |
|--|---|---|---------------------------------|---|------------------------|
| | Korkea verenpaine | Verenpaine-potilaat, joilla on vasemman kammion hypertrofia | Krooninen sydämen vajaatoiminta | Korkea verenpaine ja tyyppin 2 diabetes, johon liittyy munuaissairaus | |
| Veri ja imukudos | | | | | |
| anemia | | | yleinen | | esiintyvyys tuntematon |
| trombosytopenia | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| Immuunijärjestelmä | | | | | |
| Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot, angioedeema* ja verisuonitulehdus** | | | | | harvinainen |
| Psyykkiset häiriöt | | | | | |
| masennus | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| Hermosto | | | | | |
| heitehuimaus | yleinen | yleinen | yleinen | yleinen | |
| uneliaisuus | melko harvinainen | | | | |
| päänsärky | melko harvinainen | | melko harvinainen | | |
| unihäiriöt | melko harvinainen | | | | |
| tuntoaistin häiriöt | | | harvinainen | | |
| migreeni | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| makuu- ja tuntoaistin häiriöt | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| Kuulo ja tasapainoelin | | | | | |
| kiertohuimaus | yleinen | yleinen | | | |
| tinnitus | | | | | esiintyvyys tuntematon |

| | | | | | |
|--|-------------------|--|-------------------|---------|------------------------|
| Sydän | | | | | |
| sydämentykytys | melko harvinainen | | | | |
| rasitusrintakipu | melko harvinainen | | | | |
| pyörtyminen | | | harvinainen | | |
| eteisvärinä | | | harvinainen | | |
| aivoverisuoni-tapahtuma | | | harvinainen | | |
| Verisuonet | | | | | |
| (ortostaattinen) hypotensio (mukaan lukien annoksesta riippuvat ortostaattiset vaikutukset ^{ll}) | melko harvinainen | | yleinen | yleinen | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | | | |
| hengenahdistus | | | melko harvinainen | | |
| yskä | | | melko harvinainen | | esiintyvyys tuntematon |
| Ruoansulatuselimistö | | | | | |
| vatsakipu | melko harvinainen | | | | |
| ummetus | melko harvinainen | | | | |
| ripuli | | | melko harvinainen | | esiintyvyys tuntematon |
| pahoinvointi | | | melko harvinainen | | |
| oksentelu | | | melko harvinainen | | |
| Maksa ja sappi | | | | | |
| haimatulehdus | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| maksatulehdus | | | | | harvinainen |
| maksan toiminnan häiriöt | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | | | |
| nokkosihottuma | | | melko harvinainen | | esiintyvyys tuntematon |
| kutina | | | melko harvinainen | | esiintyvyys tuntematon |
| ihottuma | melko harvinainen | | melko harvinainen | | esiintyvyys tuntematon |
| valoherkkyys | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | | | |
| lihaskipu | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| nivelkipu | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| rabdomyolyysi | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| Munuaiset ja virtsatie | | | | | |

| | | | | | |
|--|-------------------|---------|--------------------------------|----------------------|------------------------|
| munuaisten toiminnan heikkeneminen | | | yleinen | | |
| munuaisten vajaatoiminta | | | yleinen | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | | | |
| erektiohäiriöt/ impotenssi | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | | | |
| voimattomuus | melko harvinainen | yleinen | melko harvinainen | yleinen | |
| uupumus | melko harvinainen | yleinen | melko harvinainen | yleinen | |
| turvotus | melko harvinainen | | | | |
| huonovointisuus | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| Tutkimukset | | | | | |
| hyperkalemia | yleinen | | melko harvinainen [†] | yleinen [‡] | |
| kohonnut alaniini-aminotransferaasi (ALAT) [§] | harvinainen | | | | |
| veren ureapitoisuuden, seerumin kreatiniinipitoisuuden ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu | | | yleinen | | |
| hyponatremia | | | | | esiintyvyys tuntematon |
| hypoglykemia | | | | yleinen | |

* Mukaan lukien (hengitysteitä ahtaava) kurkunpään, ääninelimen, kasvojen, huulten, nielun, ja/tai kielen turpoaminen; joillakin näistä potilaista on aiemmin raportoitu angioedeemaa muiden lääkkeiden käytön, mukaan lukien ACE:n estäjät, yhteydessä.

** Mukaan lukien Henoch-Schöleinin purppura

|| Erityisesti potilailla, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt, esim. potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja käyttävät suurta diureettiannosta

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

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

§ Laski yleensä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi lisäksi useammin losartaania kuin plaseboa saaneilla potilailla (esiintyvyys tuntematon): selkäkipu, virtsatietulehdus 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 voivat korjautua, kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

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

Myrkytyksen hoito

Jos oireista hypotensiota ilmaantuu, pitäisi elintoimintoja tukeva hoito aloittaa.

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 aktiivihäiltä. Tämän jälkeen on seurattava tarkoin elintoimintoja.

Elintoimintojen häiriöt on korjattava tarvittaessa.

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

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

5.1 Farmakodynamiikka

Vaikutusmekanismi

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

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

Losartaanilla ei ole agonistivaikutusta eikä se salpaa muita sydämen ja verisuonten toiminnan säätelyn kannalta merkityksellisiä hormonekseptoreja 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 on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorien salpauksesta. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle kolmen vuorokauden kuluessa losartaanin hoidon lopettamisen jälkeen.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Hypertensiotutkimukset

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

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

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

LIFE-tutkimus

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu kolmoissokkotutkimus, jossa losartaania verrattiin aktiiviseen kontrolliin. Tutkimukseen osallistui 9193 iältään 55–80-vuotiasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenololia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenololiannos nostettiin tarvittaessa annokseen 100 mg/vrk. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä, ACE:n estäjiä lukuun ottamatta, angiotensiini II-reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa.

Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

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

Rotu

LIFE-tutkimuksen mustaihoisilla potilailla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli sydän- ja verisuonitapahtuman (esim. sydäninfarktin, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman) ja etenkin aivohalvauksen riski oli losartaania saaneilla potilailla suurempi kuin atenololia saaneilla. Siksi LIFE-tutkimuksessa saadut sydän- ja verisuoniperäistä sairastuvuutta ja -kuolleisuutta koskevat tulokset, kun losartaania verrattiin atenololiin, eivät päde mustaihoisiin hypertensiopotilaisiin, joilla on vasemman kammion hypertrofia.

RENAAL-tutkimus

RENAAL-tutkimus (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) oli kontrolloitu kliininen tutkimus, johon osallistui maailmanlaajuisesti 1513 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa ja osalla myös hypertensio. Potilaista 751 sai losartaania.

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

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

Tutkijoita kehoitettiin nostamaan tutkimuslääkkeen annos tarvittaessa 100 mg:aan vuorokaudessa, ja potilaista 72 % sai 100 mg:n vuorokausiannosta suurimman osan ajasta. Muita verenpainelääkkeitä (diureetteja, kalsiuminestäjiä, alfa- ja beetasalpaajia ja myös keskushermostoon vaikuttavia verenpainelääkkeitä) voitiin käyttää tarpeen mukaan täydentävänä hoitona molemmissa ryhmissä. Potilaiden tilaa seurattiin enintään 4,6 vuotta (keskimäärin 3,4 vuotta).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistuminen, loppuvaiheeseen edennyt munuaisten vajaatoiminta (dialyysihoidon tai munuaisensiirron tarve) ja kuolema.

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

Kun kaikki kuolinsyyt otettiin huomioon, kahden hoitoryhmän kuolleisuusluvut eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan.

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

HEAAL-tutkimus

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

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

Tulokset osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden lukumäärän perusteella 150 mg:n losartaanihoito (828 päätetapahtumaa) pienensi päätetapahtuman riskiä 10,1 % ($p = 0,027$, 95 % luottamusväli 0,82 - 0,99) 50 mg:n losartaanihoitoon (889 päätetapahtumaa) verrattuna. Tämä johtui pääasiassa sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan vuoksi vaativien tapahtumien vähenemisestä. 150 mg:n losartaanihoito pienensi riskiä joutua sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi 13,5 % ($p = 0,025$, 95 % luottamusväli 0,76 - 0,98) 50 mg:n losartaanihoitoon verrattuna. 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 lisänneet merkitsevästi hoidon keskeyttämisistä 150 mg losartaania saaneiden ryhmässä.

ELITE I- ja ELITE II -tutkimus

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

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

Tutkimuksessa oli mukana 3152 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV), ja potilaiden tilaa seurattiin lähes kahden vuoden ajan (mediaani 1,5 vuotta). Tavoitteena oli selvittää vähentääkö losartaani kaikki kuolinsyyt kattavaa kuolleisuutta enemmän kuin kaptopriili. Ensisijaisessa päätetapahtumassa eli kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden vähentämisessä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa losartaanin ja kaptopriilin välillä.

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai 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, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä 6–16-vuotiasta lapsipotilasta. Potilaiden paino oli yli 20 kg ja glomerulusten suodatusnopeus oli $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Yli 20 kg mutta alle 50 kg painavat potilaat saivat losartaania 2,5 mg, 25 mg tai 50 mg vuorokaudessa ja yli 50 kg painavat saivat 5 mg, 50 mg tai 100 mg vuorokaudessa. Kolmannen viikon päättyessä kerran vuorokaudessa annettu losartaani laski pienimmän pitoisuuden (trough) aikana mitattua verenpaine-arvoa annoksesta riippuvasti.

Annosten ja vasteen havaittiin yleensä ottaen olevan yhteydessä toisiinsa. Pienintä ja keskisuurta annosta saaneiden ryhmien välillä tuli esiin selkeä annosten välinen suhde (jakso I: -6.2 mmHg vs. -

11.65 mmHg), mutta ryhmien välinen ero pieni, kun verrattiin keskiuuria annoksia ja suurinta annosta saaneita ryhmiä (jakso I: -11.65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Pienimmillä tutkituilla annoksilla, 2,5 mg ja 5 mg, jotka vastaavat keskimääräistä vuorokausiannosta 0,07 mg/kg, ei kuitenkaan näyttänyt olevan johdonmukaista verenpainetta alentavaa tehoa.

Nämä tulokset varmistuivat jaksolla II, kun potilaat satunnaistettiin losartaanihoitoa jatkavaan ryhmään tai plaseboryhmään kolmen hoitoviikon jälkeen. Ero verenpaineessa oli suurin keskiuuria annoksia saaneella ryhmällä lumelääkeryhmään verrattuna (6,70 mmHg keskiuuria annoksia saaneilla vs. 5,38 mmHg suurilla annoksia saaneilla). Kummassakin ryhmässä pienimpiä losartaaniannoksia saavilla potilailla alhaisimman pitoisuuden aikana mitatun diastolisen verenpaineen nousu oli samansuuruinen kuin plaseboryhmän potilailla, mikä viittaa jälleen siihen, ettei kummankaan ryhmän pienimmillä annoksilla ollut merkittävää verenpainetta alentavaa tehoa.

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

Losartaanin vaikutusta proteiinuriaan arvioitiin 12 viikon kliinisessä vertailututkimuksessa, johon osallistui hypertensiivisiä (n = 60) ja normotensiivisiä (n = 246) lapsia, joilla oli proteinuria. Losartaania verrattiin plaseboon ja aktiiviseen lääkeaineeseen (amlodipiiniin). Proteinurian kriteerinä oli virtsan albumiini/kreatiniini-suhde $\geq 0,3$. Hypertensiiviset potilaat (ikä 6–18 vuotta) saivat satunnaistetusti joko losartaania (n = 30) tai amlodipiinia (n = 30). Normotensiiviset potilaat (ikä 1–18 vuotta) saivat satunnaistetusti joko losartaania (n = 122) tai plaseboa (n = 124). Losartaania annettiin 0,7–1,4 mg/kg (enimmäisannos 100 mg/vrk). Amlodipiinia annettiin 0,05–0,2 mg/kg (enimmäisannos 5 mg/vrk).

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

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

Turvallisuutta selvittävän jatkovaiheen tulokset osoittavat, että losartaani oli hyvin siedetty ja johti proteinurian vähentymiseen ilman merkittävää vaikutusta glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR) 3 vuoden aikana. Normotensiivisillä potilailla (n = 205) enalapriilin vaikutus proteinuriaan oli numeerisesti suurempi [-33,0 % (95 % CI -47,2 - -15,0)] kuin losartaanin [-16,6 % (95 % CI -34,9 - -6,8)]. Enalapriilin vaikutus glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR) oli myös numeerisesti suurempi [9,4 ml/min/1,73m² (95 % CI 0,4 - 18,4)] kuin losartaanin [-4,0 ml/min/1,73m² (95 % CI -13,1 - 5,0)]. Hypertensiivisillä potilailla (n = 49) losartaanin vaikutus proteinuriaan oli numeerisesti suurempi [-44,5 % (95 % CI -64,8 - -12,4)] kuin enalapriilin [-39,5 % (95 % CI -62,5 - -2,2)]. Losartaanin vaikutus hypertensiivisten potilaiden glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR) oli myös numeerisesti

suurempi [18,9 ml/min/1,73 m² (95 % CI 5,2 - 32,5)] kuin enalapriilin [-13,4 ml/min/1,73 m² (95 % CI -27,3 - 0,6)].

Losartaanin turvallisuutta ja tehoa 6 kuukauden–6 vuoden ikäisten lasten hypertension hoidossa tutkittiin avoimessa kliinisessä annoksenmääritystutkimuksessa. Yhteensä 101 potilasta jaettiin satunnaistetusti kolmeen avoimeen ryhmään, joissa losartaania annettiin erisuuruusina aloitusannoksina: pieni annos oli 0,1 mg/kg/vrk (n = 33), keskiuuri 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, keskiuuren annoksen ryhmässä -7,6 ja suuren annoksen ryhmässä -6,7 mmHg ja distolisen paineen muutos vastaavasti -8,2, -5,1 ja -6,7 mmHg pienen, keskiuuren ja suuren annoksen ryhmässä). Tilastollisesti merkitsevää, annoksesta riippuvaa vastetta ei kuitenkaan havaittu systolisen eikä diastolisen paineen osalta.

Losartaanin yleinen siedettävyys oli hyvä 12 viikon hoidon jälkeen, kun sitä annettiin 6 kuukauden–6 vuoden ikäisille hypertensiivisille lapsille enintään 1,4 mg/kg. Yleinen turvallisuusprofiili oli kaikissa hoitoryhmissä samanlainen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja.

Losartaanitablettien systeeminen hyötyosuus on noin 33 %. Losartaanin keskimääräinen huippupitoisuus saavutetaan yhdessä tunnissa ja sen aktiivisen metaboliitin 3–4 tunnissa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Aktiivisen metaboliitin lisäksi losartaanista muodostuu inaktiivisia metaboliitteja.

Eliminaatio

Losartaanin plasmapuhdistuma on noin 600 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 50 ml/min. Losartaanin munuaispuhdistuma on noin 74 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 26 ml/min. Suun kautta annetusta losartaaniannoksesta noin 4 % erittyy virtsaan muuttumattomana ja noin 6 % aktiivisena metaboliittina. Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on lineaarinen suun kautta annettuna aina 200 mg:n losartaaniannokseen saakka.

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

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

Erityisryhmät

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

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

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

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

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

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

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 samankaltaisia imeväisikäisissä ja pikkulapsissa, alle kouluikäisissä, kouluikäisissä ja nuorissa. Metaboliitin farmakokineettisten muuttujien erot olivat suuremmat eri ikäryhmien välillä. Kun alle kouluikäisiä verrattiin nuoriin, erot olivat tilastollisesti merkitsevät. Imeväisikäisten/pikkulasten altistus oli suhteellisen suuri.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

laktoosimonohydraatti
selluloosa, mikrokiteinen
maissitärkkelys, esigelatoitu

magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
makrogoli
talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta
HDPE-purkki: 3 vuotta
HDPE-purkki: kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

25 mg:

Valkoinen PVC/PVdC/Al läpipainopakkaus tai
Valkoinen PVC/PE/PVdC/Al läpipainopakkaus tai
OPA/Alu/PVC/Al läpipainopakkaus

Pakkaus koot: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia. Sairaalapakkaus 50 (50 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on sinetöity kuivausainetta sisältävä PP-kierrekorkki: 30, 100 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia.

50 mg:

Valkoinen PVC/PVdC/Al läpipainopakkaus tai
Valkoinen PVC/PE/PVdC/Al läpipainopakkaus tai
OPA/Alu/PVC/Al läpipainopakkaus

Pakkaus koot: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Sairaalapakkaukset 50 (50 x 1) ja 280 (10 x 28) kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on sinetöity kuivausainetta sisältävä PP-kierrekorkki: 14, 30, 56, 90, 100 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia.

100 mg:

Valkoinen PVC/PVdC/Al läpipainopakkaus tai
Valkoinen PVC/PE/PVdC/Al läpipainopakkaus tai
OPA/Alu/PVC/Al läpipainopakkaus

Pakkaus koot: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Sairaalapakkaukset 50 (50 x 1) ja 280 (10 x 28) kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkit, joissa on sinetöity kuivausainetta sisältävä PP-kierrekorkki: 30, 56, 90, 100 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

| | |
|---------|-------|
| 25 mg: | 22358 |
| 50 mg: | 22359 |
| 100 mg: | 22360 |

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.12.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.5.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.4.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losatrix 25 mg, 50 mg och 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett Losatrix 25 mg innehåller 25 mg losartankalium.

Varje tablett Losatrix 50 mg innehåller 50 mg losartankalium.

Varje tablett Losatrix 100 mg innehåller 100 mg losartankalium.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 25 mg tablett innehåller 4,5 mg laktosmonohydrat.

Varje 50 mg tablett innehåller 9 mg laktosmonohydrat.

Varje 100 mg tablett innehåller 18 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Losatrix 25 mg tablett

Vit, oval, lätt kupad och filmdragerad tablett präglad med ”2” och ”5” på var sin sida om brytskåran på den ena sidan av tabletten, och försedd med enbart brytskåra på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Losatrix 50 mg tablett:

Vit, oval, lätt kupad filmdragerad tablett präglad med ”50” på den ena sidan och försedd med brytskåra på den andra sidan av tabletten.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Losatrix 100 mg tablett:

Vit, oval, lätt kupad filmdragerad tablett präglad med ”100” på den ena sidan och försedd med brytskåra på den andra sidan av tabletten.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

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

≤ 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 patienter med hypertoni och vänsterkammarmhypertrofi, dokumenterad genom EKG (se avsnitt 5.1 LIFE-studien, Etniskt ursprung).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Vanlig start- 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 losartan en gång dagligen (på morgonen).

Losatrix 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 ≥ 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.

Losatrix 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 vad patienten tolererar.

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

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med minskad blodvolym

Hos patienter med minskad blodvolym (d.v.s. hos patienter som behandlas med högdos-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 för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter som genomgår hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En lägre dos bör övervägas för 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).

Pediatrisk population

6 månader – yngre än 6 år

Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts hos barn i åldrarna 6 månader till 6 år. 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 till < 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 på < 30 ml/min/1,73 m² då det inte finns tillgängliga studiedata (se även avsnitt 4.4).

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

Äldre patienter

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

Administreringssätt

Losatrix tabletterna ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

Losatrix kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 4.4 och 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 med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 åldrarna 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 gruppen som behandlades med losartan jämfört med placebogruppen (se avsnitt 4.8).

Plasmakoncentrationer av kalium såväl som kreatininclearance bör 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 farmakokinetiska data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör en lägre dos övervägas för patienter med nedsatt leverfunktion i anamnesen.

Terapeutisk erfarenhet med losartan från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan får 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-angiotensin-systemet 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.

Användning hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion

Losartan rekommenderas inte till barn med en glomerulär filtrationshastighet på $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ då inga data finns tillgängliga (se även 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 försämra 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-angiotensin-systemet. 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 för 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 till patienter med hjärtsvikt och samtidig kraftigt nedsatt njurfunktion, till patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass IV), såväl som till patienter med hjärtsvikt och symtomatisk livshotande hjärtarytmi är otillräcklig. Därför behandling med losartan bör utföra med försiktighet i 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.

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, erhålla 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).

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.

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 renin-nivå 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 av substanser som kan inducera blodtryckssänkning som en biverkning (såsom tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen, 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 S-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 AIIRA. Kombinationen av litium och losartan bör användas med försiktighet. Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas att litiumnivån i serum följs vid samtidig behandling.

När AIIRA 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 AIIRA 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 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: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för AIIRA men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med AIIRA anses nödvändig, bör patienter som planerar en eventuell graviditet, erhålla 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 AIIRA 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 AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av Losatrix under amning finns, rekommenderas inte Losatrix utan i stället 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 kontrollerade kliniska studier 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 vänsterkammarhypertrofi (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 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 och efter marknadsintroduktion

| Biverkningar | Frekvensen av biverkningar efter indikation | | | | Andra |
|---|--|---|---------------------------|--|--|
| | Hypertoni | Hypertensiva patienter med vänsterkammarhypertrofi | Kronisk hjärtsvikt | Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom | Erfarenhet efter marknadsföring |
| Blodet och lymfsystemet | | | | | |
| anemi | | | vanliga | | ingen känd frekvens |
| trombocytopeni | | | | | ingen känd frekvens |
| Immunsystemet | | | | | |
| överkänslighet, 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 | | | | | |
| (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 | | | | | |
| erektil dysfunktion /impotens | | | | | ingen känd frekvens |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället | | | | | |
| 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 alaninamino-transferas (ALAT) [§] | sällsynta | | | | |
| förhöjda värden av urea i blodet, serumkreatinin och serumkalium | | | vanliga | | |
| hyponatremi | | | | | ingen känd frekvens |
| hypoglykemi | | | | vanliga | |

*Inkluderande svullnad av larynx och glottis, ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (orsakande luftvägsobstruktion); vissa av patienterna som upplevde angioödem hade tidigare haft denna biverkning vid 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 barn 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 uppstå, 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 eliminerar vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

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

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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 muskelcellproliferation 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 (kinase 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 öknings bibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II receptorblockad. Efter utsättning 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 aktiv 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 hydrokloriazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan- eller atenoldosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare eller 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 dvs. 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-kreatininvärde 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-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 pga 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

Pediatrik 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/1,73m². 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 medeldos-gruppen (period I: -6,2 mmHg respektive -11,65 mmHg) men avklingade när man jämförde medeldos-gruppen med högdos-gruppen (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 medeldos-gruppen (6,70 mmHg i medeldos respektive 5,38 mmHg i högdos). Stegningen 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, puberteten och generell utveckling har inte studerats.

Långtidseffekt av blodtryckssänkande behandling med losartan för att sänka kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i barndomen 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-/amlodipinggruppen ($p \leq 0,001$). De hypertensiva patienter som fick losartan uppvisade en minskning från utgångsvärdet för proteinuri med -41,5 % (95 % CI -29,9 - -51,1) jämfört med +2,4 % (95 % CI -22,2 - 14,1) i amlodipinggruppen. Sänkningen av både systoliskt och diastoliskt blodtryck var större i losartangruppen (-5,5/-3,8 mmHg) jämfört med amlodipinggruppen (-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 då det 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 % CI -47,2 - -15,0) vs -16,6% (95 % CI -34,9 - 6,8)] och på GFR (9,4 (95% CI 0,4 ; 18,4) vs -4,0 (95% CI -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 % CI -64,8 - -12,4) vs -39,5% (95 % CI -62,5 - -2,2)) och GFR [18,9 (95% CI 5,2 - 32,5) vs -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 sänkning i blodtryckets medelvärde 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 hög-dosgrupperna 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.

Utsöndringen 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.

Pediatrik 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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I toxicitetsstudier med upprepade doser inducerade losartan en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, 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

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad majsstärkelse
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning: 3 år
HDPE-burk: 3 år
HDPE-burk: Hållbarhet efter första öppnandet: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg:

Vita PVC/PVdC/Al-blistert eller
Vita PVC/PE/PVdC/Al-blistert eller
OPA/Alu/PVC/Al-blistert

Förpackningsstorlekar: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

Sjukhusförpackning om 50 (50x1) filmdragerade tabletter.

HDPE-burkar med polypropenskruvlock med säkerhetsförlutning med torkmedelsinlägg: 30, 100 eller 250 filmdragerade tabletter.

50 mg:

Vita PVC/PVdC/Al-blistert eller
Vita PVC/PE/PVdC/Al-blistert eller
OPA/Alu/PVC/Al-blistert

Förpackningsstorlekar: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 och 120 filmdragerade tabletter.
Sjukhusförpackning om 50 (50x1) och 280 (10x28) filmdragerade tabletter.
HDPE-burkar med polypropenskruvlock med säkerhetsförslutning med torkmedelsinlägg: 14, 30, 56, 90, 100 eller 250 filmdragerade tabletter.

100 mg:

Vita PVC/PVdC/Al-blisters eller
Vita PVC/PE/PVdC/Al-blisters eller
OPA/Alu/PVC/Al-blisters

Förpackningsstorlekar: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 och 120 filmdragerade tabletter.
Sjukhusförpackning om 50 (50x1) och 280 (10x28) filmdragerade tabletter.
HDPE-burkar med polypropenskruvlock med säkerhetsförslutning med torkmedelsinlägg: 30, 56, 90, 100 eller 250 filmdragerade tabletter.

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

| | |
|---------|-------|
| 25 mg: | 22358 |
| 50 mg: | 22359 |
| 100 mg: | 22360 |

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.12.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 30.5.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.4.2021