

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losartan Orion 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losartan Orion 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losartan Orion 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Losartan Orion 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg losartaanikaliumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25,5 mg laktoosia.

Losartan Orion 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 102 mg laktoosia.

Losartan Orion 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 204 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

12,5 mg: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, joka on kummaltakin puolelta sileä.

50 mg: Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Mitat noin 5,5 x 10,5 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

100 mg: Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Mitat noin 7 x 13 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalisen hypertension hoito
- Munuaistaudin hoito osana antihypertensiivistä hoitoa, kun potilaalla on hypertensio ja tyypin 2 diabetes ja proteinuriaa $\geq 0,5$ g/vrk
- Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun potilas on vähintään 60-vuotias eikä ACE:n estäjiä voida käyttää etenkin yskän tai vasta-aiheiden vuoksi. Jos sydämen vajaatoiminta on saatu tasapainoon ACE:n estäjillä, hoitoa ei saa vaihtaa losartaaniin. Potilaan vasemman kammion ejektiofraktio saa olla enintään 40 % ja hänen tilansa on stabiolitava kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon annettavalla lääkityksellä.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

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

Lasten verenpainetauti

6 kuukautta – alle 6 vuotta

Losartaania ei suositella alle 6-vuotiaille, koska tämän potilasryhmän hoidosta on vähän tietoa. Turvallisuuksi ja tehoa 6 kuukauden – alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

6–18 vuotta

Losartaanin tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän tutkimustietoa 6–16-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoidossa (ks. kohta 5.1). Yli kuukauden ikäisistä hypertensiivisistä lapsista on vain vähän farmakokineettistä tutkimustietoa (ks. kohta 5.2).

Jos potilas kykenee nielemään tabletteja, suositeltu annos on 25 mg kerran vuorokaudessa, kun potilaan paino on 20–50 kg. Annos voidaan poikkeustapauksissa suurentaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Annos on sovitettava 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 lapsille, joiden glomerulusten suodatusnopeus on $< 30 \text{ m/min/1,73 m}^2$, koska tutkimustiedot puuttuvat (ks. myös kohta 4.4).

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

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

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

Sydämen vajaatoiminta

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

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

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

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat

Munuaisten vajaatoiminta ja hemodialyysihoito eivät edellytä aloitusannoksen muuttamista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Losartan Orion kalvopäällysteiset tabletit niellään vesilasillisen kanssa. Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

Losartan Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

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

Hypotensio ja elektrolyytti- tai 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 losartan -hoidon aloittamista

tai hoito on aloitettava pienemmällä aloitusannoksella (ks. kohta 4.2). Tämä koskee myös 6–18-vuotiaita lapsipotilaita.

Elektrolyyttihäiriöt

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

Plasman kaliumpitoisuutta sekä kreatiniinipuhdistuma-arvoja on siksi seurattava tarkoin. Potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin, jos hänellä on sydämen vajaatoimintaa ja kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min. Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden samanaikaista käyttöä losartaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän eston seurauksena on raportoitu muutoksia munuaistoiminnassa, mm. munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, kuten vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat).

Kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia 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.

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.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat pediatriiset potilaat

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).

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

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

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

Raskaus

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

Muut varoitukset ja varotoimet

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet saattavat tehostaa losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Haittavaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkkeiden (kuten trisyklisten masennuslääkkeiden, antipsykoottien, baklofeenin ja amifostiinin) samanaikainen käyttö losartaanin kanssa saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

Losartaani metaboloituu pääasiassa sytokromi-P450 (CYP) 2C9 -entsyymien välityksellä aktiiviseksi karboksyylilihappometaboliitiksi. Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että flukonatsoli (CYP2C9:n estäjä) pienentää aktiivisen metaboliitin pitoisuutta noin 50 %. Kun losartaania annettiin samanaikaisesti rifampisiin (metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa pieneni 40 %. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Pitoisuudessa ei havaittu eroa, kun losartaania annettiin samanaikaisesti fluvastatiinin (CYP2C9:n heikko estäjä) 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), kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Losartaanin käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Losartaanin käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden

lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos losartaania käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei losartaanin käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, losartaanin käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus losartaanille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. 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, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa losartaanin käytöstä imetyksen aikana, Losartan Orion -valmisteen 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:

- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa 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 (katso LIFE-tutkimus, kappale 5.1). Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 7700 aikuispotilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (katso ELITE I-, ELITE II- ja HEAAL-tutkimus, kappale 5.1).
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 1500 vähintään 31-vuotiasta tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteiuriaa (katso RENAAL-tutkimus, kappale 5.1).

Näissä kliinisissä tutkimuksissa yleisin haittavaikutus oli heitehuimaus.

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

Taulukko 1. Lumekontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintymistiheys käyttöaiheen mukaan	Muut
----------------	--	------

	Hyper- tensio	Hyper- tensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaa- toiminta	Hyperten- sio ja tyypin 2 diabetes munuais- taudin yhtey- dessä	Koke- muk- set markki- noille tulo- n jälke- en
Veri ja imukudos					
anemia			yleinen		tuntematon
trombosytopenia					tuntematon
Immuunijärjestelmä					
Yliherkkyysoireet, anafylaktiset reaktiot, angioedeema* ja vaskuliitti**					harvinainen
Psyykkiset häiriöt					
masennus					tuntematon
Hermosto					
heitehuimaus	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	
uneliaisuus	melko harvinainen				
päänsärky	melko harvinainen		melko harvinainen		
unihäiriöt	melko harvinainen				
tuntohäiriöt			harvinainen		
migreeni					tuntematon
dysgeusia					tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin					
kierto- huimaus	yleinen	yleinen			
tinnitus					tuntematon
Sydän					
sydämentykytys	melko harvinainen				
angina pectoris	melko harvinainen				
pyörtyminen			harvinainen		
eteisvärinä			harvinainen		
aivoverenkierron häiriöt			harvinainen		
Verisuonisto					
(ortostaattinen) hypotensio (mukaan lukien annoksesta riippuvaiset ortostaattiset vaikutukset)	melko harvinainen		yleinen	yleinen	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					

hengenahdistus			melko harvinainen		
yskä			melko harvinainen		tuntematon
Ruoansulatuselimistö					
vatsakipu	melko harvinainen				
ummetus	melko harvinainen				
ripuli			melko harvinainen		tuntematon
pahoinvointi			melko harvinainen		
oksentelu			melko harvinainen		
Maksa ja sappi					
haimatulehdus					tuntematon
maksatulehdus					harvinainen
maksan toimintahäiriöt					tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos					
nokkosihottuma			melko harvinainen		tuntematon
kutina			melko harvinainen		tuntematon
ihottuma	melko harvinainen		melko harvinainen		tuntematon
valonherkkyys					tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos					
lihassärky					tuntematon
nivelsärky					tuntematon
rabdomyolyysi					tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet					
heikentynyt munuaisten toiminta			yleinen		
munuaisten vajaatoiminta			yleinen		
Sukupuolielimet ja rinnat					
erektiohäiriö/impotenssi					tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					
voimattomuus	melko harvinainen	yleinen	melko harvinainen	yleinen	
väsymys	melko harvinainen	yleinen	melko harvinainen	yleinen	
turvotus	melko harvinainen				

huonovointisuus					tuntematon
Tutkimukset					
hyperkalemia	yleinen		melko harvinainen †	yleinen ‡	
Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu §	harvinainen				
veren ureapitoisuuden, seerumin kreatiniinipitoisuuden ja seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen			yleinen		
hyponatremia					tuntematon
hypoglykemia				yleinen	

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

**Mukaan lukien Henoch-Schönleinin purppura

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

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

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

§ Korjautui yleensä hoidon lopettamisen jälkeen

Seuraavat haittavaikutukset olivat yleisempiä losartaania kuin lumeläkettä saaneilla potilailla (esiintyvyys tuntematon): selkäkipu, virtsatieinfektio ja flunssankaltaiset 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

Yliannostuksesta ihmisille on vain vähän tietoa. Yliannostuksen todennäköisimpiä oireita ovat hypotensio ja takykardia. Parasymptatikusärsytys (vagusärsytys) voi aiheuttaa bradykardiaa,

Myrkytyksen hoito

Oireisen hypotension esiintyessä on aloitettava tukihoito. 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

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09CA01.

Vaikutusmekanismi

Losartaani on suun kautta otettava, synteettinen angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT₁) antagonistina. 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 karboksyylihapometaaboliitti, E-3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä AT₁-reseptorin välittämiä angiotensiini II:n vaikutuksia, sen lähteestä tai synteetisistä riippumatta.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Losartaania käytettäessä reniinieritystä estävä angiotensiini II:n negatiivinen palautevaikutus häviää ja plasman reniiniaktiivisuus (PRA) voimistuu. Plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen johtaa plasman angiotensiini II -pitoisuuden suurentumiseen. Näistä vaikutuksista huolimatta verenpainetta alentava teho ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus säilyvät, mikä on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorin salpauksesta. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle kolmen vuorokauden kuluessa 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 vuorokausirythmi säilyivät läpi vuorokauden. Verenpaineen lasku annosvälin lopussa oli 70–80 % 5–6 tuntia annoksen jälkeen todetusta.

Losartaanihoidon lopettaminen ei aiheuttanut verenpainepotilaille äkillistä verenpaineen nousua (rebound). Huolimatta merkitsevistä 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-vuotiaasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenololia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenoliannos nostettiin tarvittaessa annokseen 100 mg/vrk. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä, ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa. Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

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

Rotu:

LIFE-tutkimuksen mustaihoisilla potilailla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli sydän- ja verisuonitapahtuman (esim. sydäninfarktin, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman) ja etenkin aivohalvauksen riski oli losartaania saaneilla potilailla suurempi kuin 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 proteiinuriaa ja osalla myös hypertensio. Potilaista 751 sai losartaania.

Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa, että losartaanikaliumilla on verenpaineen laskusta seuraavan munuaisia suojaavan vaikutuksen ylittävää lisäsuojaa munuaisten toiminnalle.

Potilaille, joilla oli proteinuria ja seerumin kreatiniiniarvo oli 1,3–3,0 mg/dl, annettiin satunnaistetusti losartaania 50 mg kerran vuorokaudessa, ja annosta suurennettiin tarvittaessa verenpainevasteen saavuttamiseksi, tai plaseboa tavanomaisen verenpainelääkityksen lisäksi. ACE-estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin antagonistia 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 ja kuoleman riski pieneni 19,9 % ($p = 0,009$); seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen ja loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan riski pieneni 21,0 % ($p = 0,01$). Kun kaikki kuolinsyyt otettiin huomioon, kahden hoitoryhmän kuolleisuusluvut eivät poikenneet 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 3834 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 lääkityksen lisäksi. ACE:n estäjiä ei kuitenkaan saanut olla käytössä.

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

Tulokset osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden lukumäärän perusteella 150 mg:n losartaanihoito (828 päätetapahtumaa) pienensi päätetapahtuman riskiä 10,1 % ($p=0,027$, 95 % luottamusväli 0,82-0,99) 50 mg:n losartaanihoitoon (889 päätetapahtumaa) verrattuna. Tämä johtui pääasiassa sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan vuoksi vaativien tapahtumien vähenemisestä. 150 mg:n losartaanihoito pienensi riskiä joutua sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi 13,5 % ($p=0,025$, 95 % luottamusväli 0,76-0,98) 50 mg:n losartaanihoitoon verrattuna. 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-tutkimuksen havaintoa, jonka mukaan losartaani pienensi kuolleisuusriskiä kaptopriiliin verrattuna, ei vahvistettu myöhemmin tehdyssä ELITE II -tutkimuksessa, jota kuvataan seuraavassa.

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

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

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän 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; 25 tai 50 mg vuorokaudessa ja yli 50 kg painavat saivat 5, 50 tai 100 mg vuorokaudessa. Kolmannen viikon päättyessä kerran vuorokaudessa annettu losartaani laski pienimmän pitoisuuden (trough) aikana mitattua verenpainearvoa annoksesta riippuvasti.

Annosten ja vasteen havaittiin yleensä ottaen olevan yhteydessä toisiinsa. Pienintä ja keskiuurta annosta saaneiden ryhmien välillä tuli esiin selkeä annosten välinen suhde (jakso I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), mutta ryhmien välinen ero pieneni, kun verrattiin keskiuuria annoksia ja suurinta annosta saaneita ryhmiä (jakso I: -11,65 mmHg vs. -12,21 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 suuria annoksia saaneilla). Kummassakin ryhmässä pienimpiä losartaaniannoksia saavilla potilailla alhaisimman pitoisuuden aikana mitatun diastolisen verenpaineen nousu oli samansuuruinen kuin plaseboryhmän potilailla, mikä viittaa jälleen siihen, ettei kummankaan ryhmän pienimmillä annoksilla ollut merkittävää verenpainetta alentavaa tehoa.

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

Losartaanin vaikutusta proteinuriaan 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/1,73 m² [95 % CI -13,1, 5,0]). Hypertensiivisillä potilailla (n=49) losartaanin vaikutus proteinuriaan oli numeerisesti suurempi (-44,5 % [95 % CI -64,8, -12,4]) kuin enalapriilin (-39,5 % [95 % CI -62,5, -2,2]). Losartaanin vaikutus hypertensiivisten potilaiden glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR) oli myös numeerisesti suurempi (18,9 ml/min/1,73 m² [95 % CI 5,2, 32,5]) kuin enalapriilin (-13,4 ml/min/1,73 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 erisuuruuksina aloitusannoksina: pieni annos oli 0,1 mg/kg/vrk (n=33), keskisuuri annos 0,3 mg/kg/vrk (n=34) ja suuri annos 0,7 mg/kg/vrk (n=34). Näistä potilaista 27 oli vauvaikäisiä eli 6–23 kuukauden ikäisiä. Tutkimuslääke titrattiin seuraavalle annostasolle viikoilla 3, 6 ja 9, ellei verenpaine ollut vielä tavoitetasolla eikä potilas saanut vielä losartaanin enimmäisannosta (1,4 mg/kg/vrk, ei kuitenkaan yli 100 mg/vrk).

Tutkimuslääkettä saaneista 99 potilaasta 90 (90,9 %) siirtyi jatkotutkimukseen, jossa seurantakäynnit olivat 3 kuukauden välein. Hoidon keston keskiarvo oli 264 vuorokautta.

Kaiken kaikkiaan keskimääräinen verenpaineen lasku lähtötasoon verrattuna oli samanlainen kaikissa hoitoryhmissä (viikolla 3 systolisen verenpaineen muutos lähtötasosta oli pienen annoksen ryhmässä -7,3, keskisuuren annoksen ryhmässä -7,6 ja suuren annoksen ryhmässä -6,7 mmHg ja diastolisen paineen muutos vastaavasti -8,2, -5,1 ja -6,7 mmHg pienen, keskisuuren ja suuren annoksen ryhmässä). Tilastollisesti merkitsevää annoksesta riippuvaa vastetta ei kuitenkaan havaittu systolisen eikä diastolisen paineen osalta.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna losartaani imeytyy hyvin ja siitä muodostuu alkureitin metabolian seurauksena aktiivinen karboksyylihapponmetaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanikaliumin 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. 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 losartaaniannoksiin saakka.

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

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

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

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

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

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

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

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

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Farmakokinetiikka lapsipotilaissa

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen

Laktoosi, vedetön

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Magnesiumstearaatti

Talkki

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (6 cps)

Hydroksipropyyliselluloosa

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/LDPE/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus tai OPA/Al/PVC-alumiiniläpipainopakkaus.

Losartan Orion 12,5 mg: pakkauskoot 28 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.
Losartan Orion 50 mg: pakkauskoot 28 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.
Losartan Orion 100 mg: pakkauskoot 28 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12,5 mg: 24722
50 mg: 24536
100 mg: 24537

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.6.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.5.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losartan Orion 12,5 mg filmdragerade tabletter
Losartan Orion 50 mg filmdragerade tabletter
Losartan Orion 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Losartan Orion 12,5 mg filmdragerad tablett:

En filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg losartankalium.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 25,5 mg laktos.

Losartan Orion 50 mg filmdragerad tablett:

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg losartankalium.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 102 mg laktos.

Losartan Orion 100 mg filmdragerad tablett:

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartankalium.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 204 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

12,5 mg: Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, som är slät på båda sidorna.

50 mg: Vit, oval, bikonvex, filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna. Måtten är cirka 5,5 x 10,5 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg: Vit, oval, bikonvex, filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna. Måtten är cirka 7 x 13 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av essentiell hypertension
- Behandling av njursjukdom som en del av en antihypertensiv behandling, då patienten har hypertension och typ 2-diabetes och proteinuri $\geq 0,5$ g/dygn
- Behandling av kronisk hjärtsvikt då patienten är minst 60 år gammal och ACE-hämmare inte kan användas på grund av, särskilt hosta, eller kontraindikationer. Om hjärtsvikten är i balans med ACE-hämmare, får behandlingen inte bytas ut till losartan. Den vänstra kammarens ejektionsfraktion får högst vara 40 % och patientens tillstånd ska stabiliseras med läkemedel för behandling av kronisk hjärtsvikt.

- För att minska risken för stroke då patienten har hypertension och vänsterkammarhypertrofi har konstaterats med EKG (se avsnitt 5.1, LIFE-studien, Etniskt ursprung).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertension

För de flesta patienter är en lämplig start- och underhållsdos 50 mg en gång per dygn. Maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 3–6 veckor efter påbörjad behandling. Hos vissa patienter kan en doshöjning till 100 mg en gång per dygn (på morgonen) medföra en mer effektiv blodtryckssänkning. Losartan Orion-tabletter kan användas tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1), särskilt tillsammans med diuretika (t.ex. hydroklortiazid).

Pediatrik population

6 månader–yngre än 6 år

Losartan rekommenderas inte för yngre än 6-åringar, eftersom information om behandling av denna patientgrupp är begränsad. Säkerhet och effekt för barn i åldern 6 månader–yngre än 6 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

6–18 år

Det finns endast begränsad information om effekt och säkerhet för losartan vid behandling av hypertension hos barn och unga i åldrarna 6–16 år (se avsnitt 5.1). För hypertensiva barn som är över en månad gamla är farmakokinetiska data begränsade (se avsnitt 5.2).

Till patienter som kan svälja tablettens är den rekommenderade dosen 25 mg en gång per dygn då patientens vikt är 20–50 kg. Dosen kan i undantagsfall höjas till 50 mg en gång per dygn. Dosen ska justeras enligt blodtryckssvaret.

Hos patienter som väger över 50 kg är en standarddos 50 mg en gång per dygn. Dosen kan i undantagsfall ökas till maximalt 100 mg en gång per dygn. Dygnsdoser över 1,4 mg/kg (eller 100 mg) har inte studerats vid behandling av barnpatienter.

Losartan rekommenderas inte för barn med glomerulär filtrationshastighet $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, eftersom data saknas (se även avsnitt 4.4).

Losartan rekommenderas inte heller för barn med leversvikt (se även avsnitt 4.4).

Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och proteinuri (minst 0,5 g/dygn)

En vanlig startdos är 50 mg/dygn. Dosen kan höjas till 100 mg en gång per dygn enligt blodtryckssvaret, tidigast en månad efter att behandlingen inletts. Losartan Orion-tabletter kan användas tillsammans med andra blodtryckssänkande medel (t.ex. diuretika, kalciumblockerare, alfa- och betablockerare samt centralt verkande antihypertensiva läkemedel) såväl som med insulin och andra allmänt använda hypoglykemiska läkemedel (t.ex. sulfonylureider, glitazoner och glukosidashämmare).

Hjärtsvikt

En vanlig startdos med Losartan Orion-tabletter för patienter med hjärtsvikt är 12,5 mg en gång per dygn. Dosen ska vanligtvis höjas med en veckas intervall (m.a.o. 12,5 mg per dygn, 25 mg per dygn, 50 mg per dygn) upp till en vanlig underhållsdos (50 mg en gång per dygn) enligt patientens tillstånd.

För att minska risken för stroke då patienten har hypertension och vänsterkammarhypertrofi har konstaterats med EKG (se avsnitt 5.1).

En vanlig startdos är 50 mg en gång per dygn. Enligt blodtryckssvaret tilläggs en liten dos hydroklortiazid till behandlingen och/eller losartandosen höjs till 100 mg en gång per dygn.

Patienter med minskad blodvolym

Om patientens blodvolym är förminskad (t.ex. om patienten behandlas med hög dos diuretika) kan en lägre startdos på 25 mg en gång per dygn övervägas (se avsnitt 4.4).

Patienter med njursvikt och hemodialyspatienter

Njursvikt och hemodialysbehandling förutsätter ingen dosjustering av startdosen.

Patienter med leversvikt

En dosminskning bör övervägas hos patienter med leversvikt i anamnesen. Erfarenhet kring behandling av patienter med svår leversvikt saknas. Losartan Orion är därför kontraindicerat vid behandling av patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Äldre patienter

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig hos äldre patienter, även om en lägre dos (25 mg) ska övervägas som inledande behandling för över 75-åringar.

Administreringssätt

Losartan Orion filmdragerade tabletter ska sväljas med ett glas vatten. Tabletterna kan tas i samband med måltid eller på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår leversvikt.

Samtidig användning av Losartan Orion med preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerat om patienten har diabetes mellitus eller njursvikt (glomerulär filtrationshastighet < 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 tungan) ska följas noggrant (se avsnitt 4.8).

Hypotension och störningar i elektrolyt- eller vätskebalansen

Symtomatisk hypotension, särskilt efter den första dosen och efter dosökning, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller natriumbrist (på grund av effektiv diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar). Dessa tillstånd ska korrigeras innan behandling med losartan inleds eller behandlingen ska inledas med en lägre startdos (se avsnitt 4.2). Detta gäller även barnpatienter i åldern 6–18 år.

Elektrolytstörningar

Elektrolytstörningar är vanliga hos både patienter med diabetes och hos andra patienter vars njurfunktion är nedsatt, och de ska korrigeras. I en klinisk studie där patienter med typ 2-diabetes och nefropati deltog, förekom hyperkalemi mer frekvent i gruppen som fick losartanbehandling jämfört med gruppen som fick placebo (se avsnitt 4.8).

Plasmakoncentrationen av kalium samt värden för kreatininclearance ska därför följas noggrant. Patientens tillstånd ska följas särskilt noga om patienten har hjärtsvikt och kreatininclearance mellan 30–50 ml/min. Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningsmedel som innehåller kalium tillsammans med losartan rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Leversvikt

Baserat på farmakokinetiska data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, ska en lägre dos övervägas hos patienter med leversvikt i anamnesen. Erfarenhet av behandling med losartan hos patienter med svår leversvikt saknas. Därför ska losartan inte ges till patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2). Losartan rekommenderas inte som behandling till barnpatienter med leversvikt (se avsnitt 4.2).

Njursvikt

Till följd av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har förändringar i njurfunktionen rapporterats, bl.a. njursvikt (särskilt hos patienter vars njurfunktion är beroende av renin-angiotensin-aldosteronsystemets funktion, såsom patienter med svår hjärtsvikt eller tidigare njursvikt).

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökning av ureakoncentrationen i blodet och kreatininkoncentrationen i serum rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid enda kvarvarande njure. Dessa förändringar i njurfunktionen kan vara reversibla då behandlingen avslutas.

Försiktighet ska iaktas vid användning av losartan hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid enda kvarvarande njure.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet)

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

Om dubbel blockad anses vara absolut nödvändig, ska det endast ges under övervakning av en specialistläkare och njurfunktionen, elektrolyter och blodtryck ska följas regelbundet och noggrant.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Pediatrik population med njursvikt

Losartan rekommenderas inte till barn med glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min/1,73 m² eftersom inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

Njurfunktionen ska följas regelbundet under losartanbehandlingen, eftersom funktionen kan försvagas. Detta gäller särskilt fall då losartan ges i samband med tillstånd (feber, uttorkning) som sannolikt försvagar njurfunktionen.

Samtidig användning av losartan och ACE-hämmare har visats försvaga 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 renin-angiotensinsystemet. Behandling med losartan för denna patientgrupp rekommenderas därför inte.

Kransartärsjukdom och cerebrovaskulär sjukdom

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

Hjärtsvikt

Liksom andra läkemedel som påverkar via renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är användning av losartan förknippat med en risk för svår arteriell hypotension och (ofta akut) njursvikt, om patienten har hjärtsvikt och eventuellt även njursvikt.

Det finns otillräcklig erfarenhet av användning av losartan för behandling av patienter med hjärtsvikt och samtidig svår njursvikt, hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass IV) samt hos patienter med hjärtsvikt där det förekommer symtomatiska livshotande hjärtarytmier. Losartan ska därför användas med försiktighet i dessa patientgrupper. Kombinationen med losartan och betablockare ska användas med försiktighet (se avsnitt 5.1).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel ska särskild försiktighet iaktas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Graviditet

Behandling med losartan ska inte inledas under graviditeten. En kvinna som använder losartan och planerar graviditet ska byta till en alternativ antihypertensiv behandling som är säker även under graviditet, om inte användning av losartan anses vara absolut nödvändig. Vid konstaterad graviditet ska användningen av Losartan Orion-tabletter avslutas direkt och vid behov ska en alternativ behandling inledas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Andra varningar och försiktighetsåtgärder

Liksom för angiotensin-konvertashämmare verkar losartan och andra angiotensinreceptorblockerare inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta jämfört med patienter tillhörande andra etniska grupper. Detta kan bero på högre prevalens av låga reninvärden hos svarta hypertensiva patienter.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Losartan metaboliseras i huvudsak genom cytokrom-P450 (CYP) 2C9-enzymet till den aktiva karboxylsyrametaboliten. I en klinisk studie fann man att flukonazol (CYP2C9-hämmare) minskar koncentrationen av den aktiva metaboliten med cirka 50 %. Då losartan gavs tillsammans med

rifampicin (inducerare av metabolismenzymen) minskade koncentrationen av den aktiva metaboliten i plasma med 40 %. Den kliniska betydelsen för denna effekt är inte känd. Inga skillnader i koncentrationen sågs då losartan gavs samtidigt med fluvastatin (svag CYP2C9-hämmare).

Liksom för andra läkemedel som hämmar bildning eller effekter av angiotensin II, kan även samtidig användning av losartan med kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika: amilorid, triamteren, spironolakton) eller preparat som eventuellt kan höja kaliumkoncentrationen (t.ex. heparin), kaliumpreparat eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig användning rekommenderas inte.

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och ökad toxicitet har rapporterats då litium administrerats samtidigt med ACE-hämmare. Motsvarande fall har även i mycket sällsynta fall rapporterats vid användning av angiotensin II-receptorblockerare. Vid samtidig användning av litium och losartan ska försiktighet iaktas. Om kombinationen anses vara absolut nödvändig, bör litiumnivån i serum följas vid samtidig behandling.

När angiotensin II-receptorblockerare ges samtidigt med NSAID-preparat (t.ex. selektiva COX-2-enzymhämmare, acetylsalicylsyra i inflammationsdämpande doser och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare eller diuretika tillsammans med NSAID kan öka risken för försämrad njurfunktion, såsom möjlig akut njursvikt och en ökning av kaliumkoncentrationen i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Denna läkemedelskombination ska ges med försiktighet, särskilt till äldre patienter. Adekvat hydrering av patienterna ska säkerställas liksom även en tillräcklig uppföljning av njurfunktionen efter insättande av samtidig behandling och även regelbundet därefter.

I kliniska studier har det framkommit att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet) med hjälp av samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är förknippat med högre förekomst av biverkningar som t.ex. hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), jämfört med användning av endast en substans som påverkar RAA-systemet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av losartan under den första graviditetstrimestern rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Användning av losartan under den andra och tredje graviditetstrimestern är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Data från epidemiologiska studier tyder på att exponering för ACE-hämmare under den första graviditetstrimestern ökar risken för fostermisbildningar. Resultaten är ändå inte övertygande, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas om risker vid användning av angiotensin II-receptorblockerare, men en likartad risk som vid användning av ACE-hämmare kan förekomma. En kvinna som använder losartan och planerar graviditet ska byta till en alternativ antihypertensiv behandling som är säker även under graviditet, om inte användning av losartan anses vara absolut nödvändig. Vid konstaterad graviditet ska användningen av losartan avslutas direkt och vid behov ska en alternativ behandling inledas.

Det är känt att exponering för losartan under den andra och tredje graviditetstrimestern är skadligt för fostrets utveckling (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, fördröjd skullförbening) och för den nyföddas utveckling (njursvikt samt hypotension och hyperkalemi kan uppkomma) (se avsnitt 5.3).

Om fostret exponerats för losartan under den andra och tredje graviditetstrimestern rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktionen och skallen.

Spädbarn vars mödrar har använt losartan ska följas noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom data saknas angående användning av losartan under amning, rekommenderas inte användning av Losartan Orion och under amning ska en annan behandling väljas, där säkerheten är mera känd. Detta gäller särskilt amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts gällande preparatets påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Vid körning och användning av maskiner ska det ändå tas i beaktande att vid användning av blodtryckssänkande läkemedel kan det tillfälligt förekomma svindel eller sömnhet, speciellt i början av behandlingen eller då dosen höjs.

4.8 Biverkningar

Losartan har utvärderats i kliniska studier enligt följande:

- I en kontrollerad klinisk studie med över 3 000 vuxna patienter, 18 år och äldre med essentiell hypertension
- I en kontrollerad klinisk studie med 177 barn med hypertension i åldern 6–16 år
- I en kontrollerad klinisk studie med över 9 000 hypertensiva patienter i åldern 55–80 år med vänsterkammarrhypertrofi (se LIFE-studien, avsnitt 5.1). I kontrollerade kliniska studier med över 7 700 vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt (se ELITE I-, ELITE II- och HEAAL-studien, avsnitt 5.1).
- I en kontrollerad klinisk studie med över 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 svindel.

Frekvensen för de nedan uppräknade biverkningarna har definierats 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. Biverkningsfrekvens identifierad från placebokontrollerade kliniska studier samt erfarenhet efter godkännande

Biverkning	Biverkningsfrekvens enligt indikation				Annat
	Hypertension	Hypertension och vänsterkammarrhypertrofi	Kronisk hjärtsvikt	Hypertension och typ 2-diabetes med njursjukdom	
Blodet och lymfsystemet					
anemi			vanliga		ingen känd frekvens
trombocytopeni					ingen känd frekvens
Immunsystemet					

Överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner, angioödem* och vaskulit**					sällsynta
Psykiska störningar					
depression					ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet					
svindel	vanliga	vanliga	vanliga	vanliga	
sömnighet	mindre vanliga				
huvudvärk	mindre vanliga		mindre vanliga		
sömnstörningar	mindre vanliga				
parestesier			sällsynta		
migrän					ingen känd frekvens
dysgeusi					ingen känd frekvens
Öron och balansorgan					
svindel	vanliga	vanliga			
tinnitus					ingen känd frekvens
Hjärtat					
palpitationer	mindre vanliga				
<i>angina pectoris</i>	mindre vanliga				
synkope			sällsynta		
förmaksflimmer			sällsynta		
cerebrovaskulära störningar			sällsynta		
Blodkärl					
(ortostatisk) hypotension (inklusive dosberoende ortostatiska effekter)	mindre vanliga		vanliga	vanliga	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					
dyspné			mindre vanliga		
hosta			mindre vanliga		ingen känd frekvens
Magtarmkanalen					
buksmärta	mindre vanliga				
förstopning	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
klåda			mindre vanliga		ingen känd frekvens
utslag	mindre vanliga		mindre vanliga		ingen känd frekvens
ljuskänslighet					ingen känd frekvens
Muskuloskeletala system 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 administreringsstället					
asteni	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
trötthet	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
ödem	mindre vanliga				
sjukdomskänsla					ingen känd frekvens
Undersökningar					
hyperkalemi	vanliga		mindre vanliga †	vanliga ‡	
förhöjt alaninamino- transferas (ALAT) §	sällsynta				
förhöjda koncentrationer av urea i blodet, kreatinin i serum och kalium i serum			vanliga		
hyponatremi					ingen känd frekvens
hypoglykemi				vanliga	

* Inklusive svullnad av larynx, ljudorganen, ansikte, läppar, svalg och/eller tungan (vilket orsakar luftvägsobstruktion); hos vissa av dessa patienter hade angioödem förekommit tidigare vid användning av andra läkemedel, bl.a. ACE-hämmare.

** Inklusive Henoch-Schönleins purpura.

|| Särskilt hos patienter med minskad blodvolym, t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller patienter som behandlas med höga diuretikadoser.

† Vanliga hos patienter som fick 150 mg losartan istället för 50 mg.

‡ I en klinisk studie med patienter med typ 2-diabetes och nefropati utvecklades hyperkalemi (> 5,5 mmol/l) hos 9,9 % av dem som behandlades med losartantabletter och hos 3,4 % av dem som fick placebo.

§ Vanligen reversibla efter att behandlingen avslutas.

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

Njurar och urinvägar:

Till följd av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har förändringar i njurfunktionen, inklusive njursvikt konstaterats hos patienter i riskgrupper; dessa förändringar i njurfunktionen kan vara reversibla då behandlingen avslutas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population:

Biverkningsprofilen hos barn verkar likna biverkningsprofilen som observerats för vuxna patienter. Data på barnpatienter är begränsad.

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 begränsad. De troligaste symtomen på överdosering är hypotension och takykardi. Parasymptatisk stimulering (stimulering av vagusnerven) kan orsaka bradykardi.

Behandling vid toxicitet

Om symtomatisk hypotension uppkommer ska stödjande behandling inledas. Åtgärderna som vidtas är beroende av tidpunkt för läkemedelsintag samt typen av symtom och svårighetsgrad. Stabilisering av blodcirkulationssystemet ska prioriteras. Om läkemedlet intagits oralt ska en tillräcklig dos aktivt kol administreras. Därefter ska vitala funktioner följas noggrant. Störningar i de vitala funktionerna ska korrigeras vid behov.

Varken losartan eller dess aktiva metabolit kan elimineras via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II receptorblockerare (ARBs), ATC-kod: C09CA01.

Verkningsmekanism

Losartan är en syntetisk peroral angiotensin II-receptor (receptortyp AT₁) antagonist. Angiotensin II, en kraftig vasokonstriktor, är det viktigaste aktiva hormonet i renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertension. Angiotensin II binder till AT₁-receptorer som förekommer i flera vävnader (t.ex. i vaskulär glatt muskulatur, binjurar, njurar och hjärta) och startar flera viktiga biologiska effekter, såsom vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation hos glatt muskulatur.

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

Losartan har ingen agonistaktivitet och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för reglering av hjärt-kärlfunktionen. Losartan hämmar inte heller effekten av ACE (kininas II) enzymet, som bryter ner bradykinin. Potentiering av bradykininmedierade biverkningar förekommer därmed inte.

Farmakodynamisk effekt

Vid användning av losartan försvinner angiotensin II:s negativa återkoppling av reninfrisättning och reninaktiviteten i plasma förstärks (PRA). Förstärkning av reninaktiviteten i plasma leder till en ökad koncentration av angiotensin II i plasma. Trots dessa effekter bibehålls den blodtryckssänkande effekten och den reducerande effekten på plasmakoncentration av aldosteron, vilket tyder på en effektiv angiotensin II-receptorblockad. Inom 3 dagar efter utsättande av losartanbehandling, återgick reninaktiviteten i plasma och angiotensin II-koncentrationerna till deras utgångsvärden.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Hypertensionstudier

I kontrollerade kliniska studier har behandling med losartan en gång per dag hos patienter med lindrig eller måttlig essentiell hypertension visat statistiskt signifikant sänkning i systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätningar av blodtrycket 24 timmar och 5–6 timmar efter dosering visade att den blodtryckssänkande effekten och den naturliga dygnsrytmen kvarstod under hela dygnet. 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). Trots en betydande sänkning av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydande effekter på hjärtfrekvensen.

Effekten av losartan är likvärdig hos män och kvinnor samt hos både under och över 65-åriga hypertensiva patienter.

LIFE-studien

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension)-studien var en randomiserad, trippelblind studie där losartan jämfördes med aktiv kontroll. I studien deltog 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55–80 år med vänsterkammerhypertrofi konstaterad med EKG. Patienterna randomiserades till losartan 50 mg/dygn eller atenolol 50 mg/dygn. Om målblodtrycket (< 140/90 mmHg) inte uppnåddes, tillades först hydroklortiazid (12,5 mg) till behandlingen varefter losartan- eller atenololdosen vid behov höjdes till 100 mg/dygn. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller betablockare, lades till vid behov för att uppnå målblodtrycket. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4,8 år.

Det primära effektmåttet var sammansatt kardiovaskulär morbiditet och mortalitet definierat enligt en minskning av den sammansatta incidensen för följande händelser: dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant och lika mycket i de båda grupperna. Jämfört med behandlingen med atenolol, sänkte losartanbehandlingen risken för det sammansatta primära effektmåttet med 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77–0,98). Detta berodde huvudsakligen på en reduktion i strokeincidensen. Losartanbehandlingen sänkte risken för stroke med 25 % ($p = 0,001$, 95 % konfidensintervall 0,63–0,89) jämfört med atenolol. Gällande antal kardiovaskulära dödsfall och hjärtinfarkt skiljde sig inte behandlingsgrupperna signifikant från varandra.

Etniskt ursprung:

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

RENAAL-studien

RENAAL-studien (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) var en kontrollerad klinisk studie som genomfördes i hela världen med 1 513 patienter med typ 2-diabetes och proteinuri, och vissa hade även hypertension. 751 patienter behandlades med losartan. Målet med studien var att visa en nefroprotektiv effekt med losartankalium utöver nyttan av den blodtryckssänkande effekten för njurarna.

Patienter med proteinuri och med ett kreatininvärde i serum mellan 1,3–3,0 mg/dl randomiserades till antingen losartan 50 mg en gång per dygn där dosen vid behov höjdes för att uppnå blodtryckssvar, eller till placebo, som tillägg till konventionell blodtryckssänkande behandling. ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare fick inte vara i användning.

Forskarna instruerades att vid behov höja dosen av studieläkemedlet till 100 mg per dygn och 72 % av patienterna fick en dygnsdos på 100 mg största delen av tiden. Andra blodtryckssänkande läkemedel (diuretika, kalciumblockerare, alfa- och betablockare och även centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel) kunde vid behov användas som tilläggsbehandling i de båda grupperna. Patienternas tillstånd följdes upp under högst 4,6 år (i genomsnitt 3,4 år). Det primära effektmåttet i studien var sammansatt av fördubblad kreatininkoncentration i serum, njursvikt i slutskedet (behov av dialysbehandling eller njurtransplantation) och död.

Baserat på patientantalet visade resultatet att behandling med losartan (327 händelser) jämfört med placebo (359 händelser) resulterade i en riskreduktion på 16,1 % ($p = 0,022$) hos patienter som uppnått det primära sammansatta effektmåttet. För följande enskilda och kombinerade komponenter av det primära effektmåttet, sågs en signifikant riskreduktion i gruppen som behandlades med losartan: 25,3 % riskreduktion av fördubblad kreatininkoncentration i serum ($p = 0,006$); 28,6 % riskreduktion för njursvikt i slutskedet ($p = 0,002$); 19,9 % riskreduktion för njursvikt i slutskedet och död ($p = 0,009$); 21,0 % riskreduktion för fördubblad kreatininkoncentration i serum och njursvikt i slutskedet ($p = 0,01$).

Ingen signifikant skillnad sågs mellan de två behandlingsgrupperna med avseende på mortalitet oberoende av orsak.

Tolerabiliteten för losartan var vanligtvis god i denna studie, och incidensen för avbrutna behandlingar på grund av biverkningar var jämförbar med placebo.

HEAAL-studien

HEAAL-studien (The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) var en kontrollerad klinisk studie som genomfördes i hela världen på 3 834 hjärtsviktpatienter (NYHA klass II–IV) i åldern 18–98 år som inte kunde använda ACE-hämmare. Patienterna randomiserades till losartan 50 mg en gång per dygn eller losartan 150 mg, som tillägg till konventionell behandling av hjärtsvikt. ACE-hämmare fick ändå inte vara i användning.

Patienterna följdes i över 4 år (medianvärde 4,7 år). Det primära effektmåttet i studien var sammansatt 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 på 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 % ($p = 0,025$, 95 % konfidensintervall 0,76–0,98) jämfört med behandling med 50 mg losartan. Ingen signifikant skillnad sågs mellan behandlingsgrupperna med avseende på mortalitet oberoende av orsak. Njursvikt, hypotension och hyperkalemi var vanligare i gruppen som fick 150 mg losartan än i gruppen som fick 50 mg losartan, men dessa biverkningar ledde inte till något signifikant ökat avbrytande av läkemedelsbehandlingen i gruppen som fick 150 mg losartan.

ELITE I och ELITE II-studien

ELITE-studien genomfördes under 48 veckor och 722 patienter med hjärtsvikt (NYHA klass II–IV) deltog. Inga skillnader sågs mellan patienter som behandlades med losartan jämfört med kaptopril vad gällde det primära effektmåttet för studien, som var långtidsförändring av njurfunktionen. Observationen i ELITE-studien, att losartan jämfört med kaptopril minskade risken för mortalitet, bekräftades inte i den efterföljande ELITE II-studien, vilken beskrivs nedan.

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

I studien deltog 3 152 patienter med hjärtsvikt (NYHA klass II–IV) och patienternas tillstånd följdes under nästan två års tid (medianvärde: 1,5 år). Målet var 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, d.v.s. reducerad mortalitet oberoende av orsak.

I de båda kontrollerade kliniska studierna med aktiv jämförelsegrupp (inte placebokontrollerade) hos patienter med hjärtsvikt var tolerabiliteten för losartan bättre än för kaptopril, då kriteriet var en signifikant lägre incidens av avbruten behandling p.g.a. biverkningar och en signifikant lägre andel patienter som fick hosta.

En ökad mortalitet observerades i ELITE II-studien i den lilla subgrupp (22 % av alla hjärtsviktpatienter) som behandlades med betablockare vid studiestart.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

I två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes samtidig användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

I ONTARGET-studien deltog patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes samt hade tecken på målorganskada. I VA NEPHRON-D-studien hade patienterna typ 2-diabetes och diabetisk nefropati.

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

Därför ska patienter med diabetisk nefropati inte använda ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare samtidigt.

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 ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare hos patienter som både har typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller båda. Studien avslutades i förtid på grund av en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och njursvikt) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Pediatrik population

Barn med hypertension

Den blodtryckssänkande effekten hos losartan påvisades i en klinisk studie med 177 barnpatienter med hypertension i åldrarna 6–16 år. Patienternas kroppsvikt var över 20 kg och den glomerulära filtrationshastigheten var > 30 ml/min/1,73 m². Patienter som vägde över 20 kg men under 50 kg fick 2,5 mg, 25 mg eller 50 mg losartan per dygn och patienter som vägde över 50 kg fick 5 mg, 50 mg eller 100 mg losartan per dygn. Efter tre veckor resulterade behandling med losartan en gång per dygn i en dosberoende sänkning av dalvärdes-blodtrycket.

Totalt sett observerades en dos-respons. Ett tydlig dos-respons-förhållandet uppkom mellan lågdos-gruppen jämfört med medeldos-gruppen (period I: -6,2 mmHg respektive -11,65 mmHg) men skillnaden mellan grupperna minskade då medeldos-gruppen jämfördes 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 dygnsdos på 0,07 mg/kg, verkade inte kunna ge en jämn blodtryckssänkande effekt.

Dessa resultat bekräftades under period II i studien, när patienter efter tre veckors behandling randomiserades till fortsatt losartanbehandling eller placebo. Skillnaden i blodtrycket jämfört med placebogruppen var störst i medeldos-gruppen (6,70 mmHg vid medeldos respektive 5,38 mmHg vid högdos). Höjning av dalvärdet för det diastoliska blodtrycket var dock likvärdigt hos patienter som fick placebo och hos de patienter som fortsatte med den lägsta dosen losartan i varje grupp, vilket återigen antyder att den lägsta dosen i varje grupp inte gav en signifikant blodtryckssänkande effekt.

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

Effekten av losartan på proteinuri utvärderades i en 12-veckors jämförande klinisk studie med hypertensiva (n=60) och normotensiva (n=246) barn med proteinuri. Losartan jämfördes med placebo och aktiv substans (amlodipin). Kriteriet för proteinuri definierades som förhållandet albumin/kreatinin i urinen $\geq 0,3$. Hypertensiva patienter (i åldern 6–18 år) randomiserades till antingen losartan (n=30) eller amlodipin (n=30). De normotensiva patienterna (i åldern 1–18 år) randomiserades till antingen losartan (n=122) eller placebo (n=124). Losartan gavs i doserna 0,7–1,4 mg/kg (maximaldos 100 mg/dygn). Amlodipin gavs i doserna 0,05–0,2 mg/kg (maximaldos 5 mg/dygn).

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

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

Sammanfattningsvis, visar resultaten från säkerhetsuppföljningen att losartan givet under 3 år tolererades väl och ledde till minskning av proteinuri utan märkbar förändring i den glomerulära filtrationshastigheten (GFR). Hos normotensiva patienter (n=205) hade enalapril en numerärt större effekt på proteinuri ($-33,0\%$ [95 % KI $-47,2, -15,0$]) jämfört med losartan ($-16,6\%$ [95 % KI $-34,9, -6,8$]). Enalapril hade också en numerärt större effekt på glomerulär filtrationshastighet (GFR) ($9,4$ ml/min/1,73m² [95 % KI 0,4, 18,4]) jämfört med losartan ($-4,0$ ml/min/1,73 m² [95 % KI $-13,1, 5,0$]). Hos hypertensiva patienter (n=49) hade losartan en numerärt större effekt på proteinuri ($-44,5\%$ [95 % KI $-64,8, -12,4$]) jämfört med enalapril ($-39,5\%$ [95 % KI $-62,5, -2,2$]). Hos hypertensiva patienter hade losartan också en numerärt större effekt på glomerulär filtrationshastighet (GFR) ($18,9$ ml/min/1,73m² [95 % KI 5,2, 32,5]) jämfört med enalapril ($-13,4$ ml/min/1,73m² [95 % KI $-27,3, 0,6$]).

En öppen klinisk studie avseende dosintervall genomfördes för att studera säkerheten och effekten av losartan vid behandling av barn med hypertension i åldern 6 månader–6 år. Totalt 101 patienter randomiserades till en av tre öppna grupper, där losartan gavs i olika stora startdoser: en lågdos med 0,1 mg/kg/dygn (n=33), en mellandos med 0,3 mg/kg/dygn (n=34) och en högdos med 0,7 mg/kg/dygn (n=34). Av dessa patienter var 27 spädbarn, d.v.s. i åldern 6–23 månader. Studieläkemedlet titrerades till nästa dosnivå vid vecka 3, 6 och 9 för patienter som ännu inte uppnått målblodtrycket och som ännu inte använde maximal dos losartan (1,4 mg/kg/dygn, men ändå inte över 100 mg/dygn).

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

Sammanfattningsvis sågs en liknande genomsnittlig blodtryckssänkning från utgångsvärdet i alla behandlingsgrupper (förändringar från utgångsvärdet i systoliskt blodtryck i vecka 3 var $-7,3$ i gruppen med lågdos, $-7,6$ i gruppen med mellandos och $-6,7$ mmHg i gruppen med högdos och motsvarande förändringar i diastoliskt blodtryck var $-8,2$, $-5,1$, och $-6,7$ mmHg för låg-, mellan-, respektive högdosgruppen). En statistiskt signifikant dosberoende respons för systoliskt blodtryck eller diastoliskt blodtryck observerades ändå inte.

Losartan tolererades generellt väl efter 12-veckors behandling, då det gavs till hypertensiva barn i åldern 6 månader–6 år vid doser som högst var $1,4$ mg/kg. Den allmänna säkerhetsprofilen var likadan i alla behandlingsgrupper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår förstapassagemetabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgängligheten för losartankalium är cirka 33 %. Den genomsnittliga maximala koncentrationen av losartan uppnås inom en timme och för dess aktiva metabolit inom 3–4 timmar.

Distribution

Både losartan och dess aktiva metabolit binder åtminstone 99-procentigt till plasmaproteiner, i huvudsak till albumin. Distributionsvolymen är 34 liter.

Metabolism

Cirka 14 % av intravenös eller peroral losartandos omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter en peroral eller intravenös tillförsel av ^{14}C -märkt losartankaliumdos, anses den påträffade radioaktiviteten i plasma huvudsakligen bero på losartan och dess aktiva metabolit. Hos cirka 1 % av undersökta personer har det observerats att losartan omvandlas till den aktiva metaboliten endast i små mängder.

Utöver den aktiva metaboliten bildas även inaktiva metaboliter av losartan.

Eliminering

Clearance i plasma för losartan är cirka 600 ml/min och för dess aktiva metabolit cirka 50 ml/min. Renalt clearance för losartan är cirka 74 ml/min och för dess aktiva metabolit cirka 26 ml/min. Av peroral losartandos utsöndras cirka 4 % oförändrat i urinen och cirka 6 % som den aktiva metaboliten. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering ändå upp till losartandoser på 200 mg.

Efter peroral administrering avtar koncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit polyexponentiellt med en terminal halveringstid på 2 timmar och 6–9 timmar. Då losartan ges 100 mg en gång per dygn ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Eliminering av losartankalium och dess metaboliter sker via utsöndring till både gallan och urinen. Efter peroral dos hos människa av ^{14}C -märkt losartandos utsöndras cirka 35 % i urinen och 58 % i avföringen, och efter motsvarande intravenös dos utsöndras cirka 43 % i urinen och 50 % i avföringen.

Farmakokinetiska egenskaper hos patienter

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 var lika stor hos både män och kvinnor.

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

Plasmakoncentrationen för losartan förändras inte hos patienter med ett kreatininclearance över 10 ml/min. Jämfört med patienter med normal njurfunktion är AUC för losartan i blodet cirka 2 gånger högre hos patienter som genomgår hemodialys.

Plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten påverkas inte hos patienter med njursvikt eller hos hemodialyspatienter.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

Farmakokinetik hos pediatrik population

Farmakokinetiken för losartan har undersökts hos 50 hypertensiva barn i åldern över 1 månad, men under 16 år. Barnen fick cirka 0,54–0,77 mg/kg losartan (genomsnittlig dos) peroralt en gång per dygn.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. I toxicitetsstudier med upprepade doser inducerade losartan en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av serumureakvävehalten och tillfälliga stegringar av kreatininvärden i serum, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestina förändringar (lesioner i slemhinnan, sår, erosion, blödningar). Liksom för andra läkemedel som direkt påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har losartan visats inducera biverkningar på den sena fosterutvecklingen, resulterande i fosterdöd och missbildning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Laktos, vattenfri
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Magnesiumstearat
Talk
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering:

Hypromellos (6 cps)
Hydroxipropylcellulosa
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/LDPE/PVdC-aluminiumblisterförpackning eller OPA/Al/PVC-aluminiumblisterförpackning.

Losartan Orion 12,5 mg: förpackningsstorlekar 28 och 98 filmdragerade tabletter.

Losartan Orion 50 mg: förpackningsstorlekar 28 och 98 filmdragerade tabletter.

Losartan Orion 100 mg: förpackningsstorlekar 28 och 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg: 24722

50 mg: 24536

100 mg: 24537

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.6.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 30.5.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.7.2021