

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cozaar 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Cozaar 12,5 mg tabletti sisältää 12,5 mg losartaanikaliumia.
Yksi Cozaar 50 mg tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia.
Yksi Cozaar 100 mg tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi Cozaar 12,5 mg tabletti sisältää 24 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).
Yksi Cozaar 50 mg tabletti sisältää 24,2 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).
Yksi Cozaar 100 mg tabletti sisältää 48,5 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteiset tabletit (tabletit)

Cozaar 12,5 mg -tabletti

Sininen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toinen puoli on tasainen ja toisella puolella on merkintä 11.

Cozaar 50 mg -tabletti

Valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella on merkintä 952.

Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

Cozaar 100 mg -tabletti

Valkoinen, pisananmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toinen puoli on tasainen ja toisella puolella on merkintä 960.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Aikuisten ja 6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten essentiaalisen hypertension hoito.
- Aikuispotilaiden munuaistaudin hoito osana antihypertensiivistä hoitoa, kun potilaalla on hypertensio ja tyyppin 2 diabetes ja proteinuriaa $\geq 0,5$ g/vrk (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Aikuisten kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE:n) estäjiä ei voida käyttää *etenkin yskän* tai vasta-aiheiden vuoksi. Jos sydämen vajaatoiminta on saatu tasapainoon ACE:n estäjillä, hoitoa ei saa vaihtaa losartaaniin. Potilaan vasemman kammion ejektiofraktio saa olla enintään 40 % ja hänen tilansa on oltava stabiili, kun käytetään kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitettua lääkitystä.
- Aikuispotilaan aivohalvausriskin vähentäminen, kun potilaalla on hypertensio ja EKG:llä todettu vasemman kammion hypertrofia (ks. kohta 5.1 LIFE-tutkimus, rotu)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

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

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

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

Tavanomainen aloitusannos on 50 mg/vrk. Verenpainevasteen mukaan annosta voidaan lisätä 100 mg:aan kerran vuorokaudessa aikaisintaan yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Losartaania voidaan käyttää samanaikaisesti muiden verenpainelääkkeiden (esim. diureettien, kalsiuminestäjien, alfa- ja beetasalpaajien ja keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden) kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1) samoin kuin insuliinin ja muiden yleisesti käytettyjen veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkeaineiden (esim. sulfonyyliureoiden, glitasonien ja glukosidaasin estäjien) kanssa.

Sydämen vajaatoiminta

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

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

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

Erityisryhmät

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt:

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat:

Munuaisten vajaatoiminta ja hemodialyysihoito eivät edellytä aloitusannostuksen muuttamista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

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

Pediatriset potilaat

6 kuukautta – alle 6 vuotta

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

6–18 vuotta

Jos potilas kykenee nielemään tabletteja, suositeltu annos on 25 mg kerran vuorokaudessa, kun potilaan paino on 20-50 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 alle 6-vuotiaille lapsille, koska tämän potilasryhmän hoidosta on vähän tietoa.

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Antotapa

Losartaanitabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa.

Losartaanitabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdissa 4.4 ja 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Losartaanin käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

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

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö

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

Elektrolyyttihäiriöt

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut, ja ne tulee korjata. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja nefropatia, hyperkalemiaa esiintyi enemmän losartaania 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, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden seerumin

kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien valmisteiden (esim. trimetopriimiä sisältävät valmisteet) samanaikaista käyttöä losartaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

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

Losartaania ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoitoon (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat lapsipotilaat

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

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

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

Munuaisen siirto

Munuaissiirteen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

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

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

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

Sydämen vajaatoiminta

Losartaanin – kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden – käyttöön liittyy vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan vaara, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös munuaisten vajaatoiminta.

Losartaanin käytöstä sydämen vajaatoimintaa ja samanaikaista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka IV) sairastavien potilaiden sekä sydämen

vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla esiintyy oireisia henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä, hoitoon ei ole riittävästi kokemusta. Siksi losartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä. Losartaanin ja beetasalpaajan yhdistelmää on käytettävä varoen (ks. kohta 5.1).

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

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

Apuaineet

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

Raskaus

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

Muut varoitukset ja varotoimet

Kuten angiotensiinikonvertaasien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiini II -reseptorin salpaajat alentavat heikommin mustaihoisten kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien verenpainetta. Tämä saattaa johtua alhaisten reniiniarvojen suuremmasta esiintyvyydestä mustaihoisilla verenpainetauti sairastavilla potilailla.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet saattavat tehostaa losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen käyttö sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa haittavaikutuksena hypotensiota (kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni ja amifostiini), saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

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

Kuten muiden angiotensiini II:n muodostumista tai vaikutuksia estävien lääkkeiden, myös losartaanin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. kaliumia säästävien diureettien: amiloridin, triamterenin, spironolaktonin) tai mahdollisesti kaliumpitoisuutta suurentavien valmisteiden (esim. hepariini, trimetopriimiä sisältävät valmisteet), kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun. Samanaikaista käyttöä ei

suositella.

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiummyrkytyksiä on havaittu yhtäaikaisen litiumin ja ACE-estäjien käytön yhteydessä. Vastavia tapauksia on todettu hyvin harvoin myös angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytettäessä. Litiumin ja losartaanin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta. Jos näiden lääkkeiden yhteiskäyttö on kuitenkin välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuuksia on seurattava.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä, kun niitä käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset COX-2 estäjät, asetyylisalisyylihappo > 3g/vrk, ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet). Samanaikainen angiotensiini II -reseptorin salpaajien (samoin kuin ACE-estäjien) ja tulehduskipulääkkeiden käyttö lisää munuaistoiminnan heikentymisen riskiä ja saattaa johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan sekä hyperkalemiaan. Riski on erityisen suuri potilailla, joilla on jo ennestään munuaisten toimintahäiriö. Tätä lääkeyhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta yhdistelmälääkityksen hoidon aloittamisen yhteydessä ja määrävälein sen jälkeen.

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).

Greippimehu sisältää aineosia, jotka estävät CYP450-entsyymien toimintaa. Ne saattavat pienentää losartaanin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, mikä voi heikentää hoidon tehoa. Greippimehun nauttimista on vältettävä losartaanitablettien käytön aikana.

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 angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, losartaanin käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen 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, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa losartaanin käytöstä imetyksen aikana, losartaania ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosenä 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 3 000 vähintään 18-vuotiasta aikuispotilasta, joilla oli essentielli hypertensio.
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä 6–16-vuotiasta lapsipotilasta.
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 9 000 hypertensiivistä 55–80-vuotiasta potilasta, joilla oli vasemman kammion hypertrofia (ks. kohta 5.1, LIFE-tutkimus).
- Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana yli 7 700 aikuispotilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 5.1, ELITE I- ja ELITE II-tutkimus sekä HEAAL-tutkimus).
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 1 500 vähintään 31-vuotiasta tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa (ks. kohta 5.1, RENAAL-tutkimus).

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 arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintymistiheys plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys käyttöaiheittain				Muut
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyyppin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä	
					Kokemukset markkinoille tulon jälkeen
Veri ja imukudos					
anemia			yleinen		tuntematon
trombosytopenia					tuntematon
Immuunijärjestelmä					
yliherkkyys, anafylaktiset reaktiot, angioedeema* ja vaskuliitti**					harvinainen
Psyykkiset häiriöt					
masennus					tuntematon
Hermosto					
heitehuimaus	yleinen	yleinen	yleinen	yleinen	

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys käyttöaiheittain				Muut Kokemukset markkinoille tulon jälkeen
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä	
uneliaisuus	melko harvinainen				
päänsärky	melko harvinainen		melko harvinainen		
unihäiriöt	melko harvinainen				
tuntoharhat			harvinainen		
migreeni					tuntematon
makuhäiriö					tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin					
kiertohuimaus	yleinen	yleinen			
tinnitus					tuntematon
Sydän					
sydämentykytys	melko harvinainen				
angina pectoris	melko harvinainen				
pyörtyminen			harvinainen		
eteisvärinä			harvinainen		
aivoverenkierron häiriöt			harvinainen		
Verisuonisto					
(ortostaattinen) hypotensio (mukaan lukien annoksesta riippuvaiset ortostaattiset vaikutukset)	melko harvinainen		yleinen	yleinen	
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 kudus					
nokkosihottuma			melko harvinainen		tuntematon
kutina			melko harvinainen		tuntematon

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintymistiheys käyttöaiheittain				Muut
	Hypertensio	Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia	Krooninen sydämen vajaatoiminta	Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä	Kokemukset markkinoille tulon jälkeen
ihottuma	melko harvinainen		melko harvinainen		tuntematon
valoherkkyys					tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos					
lihassärky					tuntematon
nivelsärky					tuntematon
rabdomyolyyysi					tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet					
heikentynyt munuaisten toiminta			yleinen		
munuaisten vajaatoiminta			yleinen		
Sukupuolielimet ja rinnat					
erektiöhäiriö / 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 virtsainepitoisuuden, seerumin kreatiniinipitoisuuden ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu			yleinen		
hyponatremia					tuntematon
hypoglykemia				yleinen	

*johon liittyy kurkunpään, äänihuulten, kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoaminen (aiheuttaen hengitysteiden tukkeutumista). Joillakin näistä potilaista oli aikaisemmin esiintynyt angioedeemaa muiden lääkkeiden, muun muassa ACE:n estäjien, käytön yhteydessä.

**johon liittyy Henoch-Schönleinin purppura

‡Etenkin, jos potilaan suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt, esim. vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tai suuria diureettiannoksia käyttävillä

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

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

§Korjautui yleensä hoidon lopettamisen jälkeen

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia esiintyi useammin losartaania saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (esiintymistiheys tuntematon): selkäkipu, virtsatieinfektiot ja flunssan kaltaiset oireet.

Munuaiset ja virtsatiet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävän vaikutuksen seurauksena riskiryhmiin kuuluvilla potilailla on todettu munuaistoiminnan muutoksia, myös munuaisten vajaatoimintaa; nämä munuaistoiminnan muutokset voivat korjautua, kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

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

Myrkytyksen hoito

Jos oireista hypotensiota ilmaantuu, pitäisi elintoimintoja tukeva hoito aloittaa.

Toimenpiteet riippuvat lääkkeenoton ajankohdasta sekä oireiden laadusta ja niiden vaikeusasteesta. Etusijalle on asetettava sydämen toiminnan ja verenkiertojärjestelmän vakauttaminen. Jos lääke on otettu suun kautta, on annettava riittävä annos aktiivihiltä. Tämän jälkeen on seurattava tarkoin elintoimintoja. Elintoimintojen häiriöt on korjattava tarvittaessa.

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

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

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Losartaania käytettäessä reniinineritystä estävä angiotensiini II:n negatiivinen palautevaikutus häviää ja plasman reniiniaktiivisuus (PRA) voimistuu. Plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen johtaa plasman angiotensiini II -pitoisuuden suurenemiseen. Näistä vaikutuksista huolimatta verenpainetta alentava teho ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus säilyvät, mikä on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorien salpauksesta. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle kolmen vuorokauden kuluessa losartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

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

Tutkimuksessa, joka oli erityisesti suunniteltu arvioimaan yskän esiintyvyyttä losartaania saaneilla potilailla verrattuna ACE:n estäjiä saaneisiin potilaisiin, losartaania tai hydroklooritiatsidia saaneiden potilaiden raportoima yskän esiintyvyys oli samankaltainen ja merkittävästi vähäisempi kuin ACE:n estäjää saaneilla potilailla. Lisäksi 4 131 potilaalla tehdyn 16 kaksoissokkoutetun kliinisen lääketutkimuksen kokonaisanalyysissä, spontaanisti raportoidun yskän esiintyvyys oli losartaanihoitoa saaneilla potilailla samankaltainen (3,1 %) kuin lumelääkettä (2,6 %) tai hydroklooritiatsidia (4,1 %) saaneilla potilailla, kun taas ACE:n estäjiä saaneilla potilailla esiintyvyys oli 8,8 %.

Losartaanikaliumin antaminen hypertensiopotilaille, joilla ei ole diabetesta ja joilla on proteiuria vähentää merkittävästi proteiuriaa, sekä albumiinin ja IgG:n fraktionaalista erittymistä virtsaan. Glomerulusfiltraatio pysyy ennallaan ja filtraatiofraktio vähenee losartaanihoidon aikana. Yleensä losartaani pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta (tavallisesti alle < 0,4 mg/dl). Tämä vaikutus säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

Losartaani ei vaikuttanut autonomisiin reflekseihin eikä sillä ollut pitkäaikaista vaikutusta plasman noradrenaliiniin.

Potilailla, joilla on vasemman kammion vajaatoiminta, 25 mg ja 50 mg losartaaniannokset saivat aikaan positiivisia hemodynaamisia ja neurohormonaalisia vaikutuksia, jotka näkyivät sydänindeksin nousuna ja keuhkokapillaarien kiilapaineen, systeemisen verisuonivastuksen, systeemisen keskiverenpaineen ja sydämen lyöntitiheyden laskuna sekä vastaavasti verenkierrossa esiintyvien aldosteroni- ja noradrenaliinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypotension esiintyminen oli annoksesta riippuva.

Hypertensiotutkimukset

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

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

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

LIFE-tutkimus

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu kolmoissokkotutkimus, jossa losartaania verrattiin aktiiviseen kontrolliin. Tutkimukseen osallistui 9193 iältään 55–80-vuotiasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenololia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenololiannos nostettiin tarvittaessa annokseen 100 mg/vrk. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä, lukuun ottamatta 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 1 513 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa ja osalla myös hypertensio. Potilaista 751 sai losartaania.

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

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

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

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

Tulokset osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden lukumäärän perusteella losartaanihoito (327 päätetapahtumaa) pienensi riskiä 16,1 % plaseboon (359 päätetapahtumaa) verrattuna ($p = 0,022$). Seuraavien ensisijaisen päätetapahtuman yksittäisten ja yhdistettyjen komponenttien riski pieneni merkitsevästi losartaanihoitoa saaneessa ryhmässä: seerumin kreatiniinipitoisuuden

kaksinkertaistumisen riski pieneni 25,3 % ($p = 0,006$); loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan riski pieneni 28,6 % ($p = 0,002$); loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan tai kuoleman riski pieneni 19,9 % ($p = 0,009$); seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen ja loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan riski pieneni 21,0 % ($p = 0,01$). Kun kaikki kuolinsyyt otettiin huomioon, kahden hoitoryhmän kuolleisuusluvut eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan. Tässä tutkimuksessa losartaani oli yleisesti hyvin siedetty, ja haittavaikutuksista johtuneita hoidon keskeyttämisistä oli saman verran kuin plaseboryhmässä.

HEAAL-tutkimus

HEAAL-tutkimus (The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) oli kontrolloitu kliininen tutkimus, johon osallistui maailmanlaajuisesti 3 834 iältään 18–98-vuotiasta potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) ja jotka eivät voineet käyttää ACE:n estäjiä. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg kerran vuorokaudessa tai losartaania 150 mg tavanomaisen sydämen vajaatoiminnan 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 losartaaniannosta, 50 mg kerran vuorokaudessa (aloitusannos 12,5 mg nostettiin ensin 25 mg:aan ja sitten 50 mg:aan kerran vuorokaudessa), verrattiin kaptopriiliin annoksella 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 3 152 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.

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 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 tyyppin 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 glomerulaarinen 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 verenpaine-arvoa annoksesta riippuvasti.

Annosten ja vasteen havaittiin yleensä ottaen olevan yhteydessä toisiinsa. Pienintä ja keski suurta 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 keski suurta 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 keski suurta annosta saaneella ryhmällä lumelääkeryhmään verrattuna (6,70 mmHg keski suurta annosta saaneilla vs. 5,38 mmHg suurta annosta 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/1,73 m² (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 annoksenmäärittäytutkimuksessa. 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 siedettävyys oli hyvä 12 viikon hoidon jälkeen, kun sitä annettiin 6 kuukauden – 6 vuoden ikäisille hypertensiivisille lapsille enintään 1,4 mg/kg. Yleinen turvallisuusprofiili oli kaikissa hoitoryhmissä samanlainen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Aktiivisen metaboliitin lisäksi losartaanista muodostuu inaktiivisia metaboliitteja.

Eliminaatio

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

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

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

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa (E460)
laktoosimonohydraatti
esigelatinoitu maissitärkkelys
magnesiumstearaatti (E572)
hydroksipropyyliselluloosa (E463)
hypromelloosi (E464)

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

Cozaar 12,5 mg:n tabletit sisältävät myös karnaubavahaa (E903), titaanidioksidia (E171) ja indigokarmiinialumiinilakkaa (E132).

Cozaar 50 mg:n tabletit sisältävät myös karnaubavahaa (E903) ja titaanidioksidia (E171).

Cozaar 100 mg:n tabletit sisältävät myös karnaubavahaa (E903) ja titaanidioksidia (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.
HDPE-purkki: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, jossa alumiinifoliokansi: 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 tai 500 tablettin pakkaukset ja 28 tablettin yksittäispakattu läpipainopakkaus sairaalakäyttöön. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Cozaar 50 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 tai 500 tablettin pakkaukset ja 28, 56 ja 98 tablettin yksittäispakatut läpipainopakkaukset sairaalakäyttöön. HDPE-purkit: 100 tai 300 tablettia.

Cozaar 100 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia ja 28, 56 ja 98 tablettin yksittäispakatut läpipainopakkaukset sairaalakäyttöön. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12,5 mg tabletti: 12916

50 mg tabletti: 11637

100 mg tabletti: 16602

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12,5 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.1.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.12.2009

50 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.12.2009

100 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.3.2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.12.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Cozaar 12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg losartankalium.
En Cozaar 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg losartankalium.
En Cozaar 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartankalium.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En Cozaar 12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 24 mg laktos (som laktosmonohydrat).
En Cozaar 50 mg filmdragerad tablett innehåller 24,2 mg laktos (som laktosmonohydrat).
En Cozaar 100 mg filmdragerad tablett innehåller 48,5 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Cozaar 12,5 mg tablett

Blå, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 11 och den andra sidan slät.

Cozaar 50 mg tablett

Vit, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 952 och den andra sidan skårad.
Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

Cozaar 100 mg tablett

Vit, droppformad, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 960 och den andra sidan slät.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

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

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

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

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

Hjärtsvikt

Vanlig startdos hos patienter med hjärtsvikt är 12,5 mg losartan en gång dagligen. Dostitrering sker vanligtvis med en veckas intervall (dvs 12,5 mg dagligen, 25 mg dagligen, 50 mg dagligen, 100 mg dagligen upp till en maximal dos av 150 mg en gång dagligen) med ledning av vad patienten tolererar.

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

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med minskad blodvolym

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

Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

6 månader – yngre än 6 år

Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts hos barn i åldrarna 6 månader till 6 år. Tillgänglig data finns beskriven i avsnitt 5.1 och 5.2, men inga rekommendationer avseende dosering kan ges.

6 år till 18 år

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

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

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

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

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

Äldre

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

Administreringsätt

Losartan tabletter ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten.

Losartan tabletter kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 4.4 och 6.1.
- andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av Cozaar och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

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

Hypotoni och elektrolyt-/vätskerubbningar

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

Elektrolytrubbningar

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

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum (t ex läkemedel som innehåller trimetoprim) tillsammans med losartan rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetisk data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska

patienter, bör en lägre dos övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan ska därför inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

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

Nedsatt njurfunktion

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

Användning hos barn med nedsatt njurfunktion

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

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

Samtidig användning av losartan och ACE-hämmare har visats försämrade 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 aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom renin-angiotensinsystemet. Behandling med losartan rekommenderas därför inte.

Koronärartärsjukdom och cerebrovaskulär sjukdom

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

Hjärtsvikt

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

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

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total

laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Graviditet

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

Övrigt

Liksom för ACE-hämmare verkar losartan och andra angiotensinantagonister inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninivå hos svarta hypertensiva patienter.

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID-preparat (t ex selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra > 3 g/dag och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister (liksom ACE-hämmare) tillsammans med NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i

serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

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

Grapefruktjuice innehåller komponenter som hämmar CYP450 enzymer och kan minska koncentrationen av den aktiva metaboliten av losartan vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt. Intag av grapefruktjuice ska undvikas medan man tar losartan tabletter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Losartan har utvärderats i följande kliniska studier:

- i en kontrollerad klinisk studie på >3 000 vuxna patienter 18 år och äldre med essentiell hypertoni.
- i en kontrollerad klinisk studie på 177 barn med hypertoni i åldern 6 till 16 år.
- i en kontrollerad klinisk studie på >9 000 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med vänsterkammarmhypertrofi (se LIFE-studien, avsnitt 5.1).

- i kontrollerade kliniska studier på >7 700 vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt (se ELITE I, ELITE II och HEAAL-studien, avsnitt 5.1)
- i en kontrollerad klinisk studie på >1 500 patienter 31 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus och proteinuri (se RENAAL-studien, avsnitt 5.1)

I dessa kliniska studier var den vanligast förekommande biverkningen yrsel.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande indelning: 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 per indikation				Annat
	Hypertoni	Hypertensiva patienter med vänsterkammarshypertorfi	Kronisk hjärtsvikt	Hypertoni och typ 2-diabetes med njursjukdom	
					Erfarenhet efter godkännande
Blodet och lymfsystemet					
anemi			vanliga		ingen känd frekvens
trombocytopeni					ingen känd frekvens
Immunsystemet					
överkänslighetsreaktioner, anafylaktiska reaktioner, angioödem*, och vaskulit**					sällsynta
Psykiska störningar					
depression					ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet					
yrsel	vanliga	vanliga	vanliga	vanliga	
somnolens	mindre vanliga				
huvudvärk	mindre vanliga		mindre vanliga		
sömnstörningar	mindre vanliga				
parestesier			sällsynta		
migrän					ingen känd frekvens
dysgeusi					ingen känd frekvens
Öron och balansorgan					
vertigo	vanliga	vanliga			
tinnitus					ingen känd frekvens
Hjärtat					
palpitationer	mindre vanliga				
angina pectoris	mindre vanliga				
synkope			sällsynta		
förmaksflimmer			sällsynta		
cerebrovaskulär händelse			sällsynta		
Blodkärl					
(ortostatisk) hypotoni (inkluderande dosrelaterade ortostatiska effekter)	mindre vanliga		vanliga	vanliga	
Andningsvägar bröstorg och mediastinum					

Biverkning	Biverkningsfrekvens per indikation				Annat
	Hypertoni	Hypertensiva patienter med vänsterkammerhypertorfi	Kronisk hjärtsvikt	Hypertoni och typ 2-diabetes med njursjukdom	
					Erfarenhet efter godkännande
dyspné			mindre vanliga		
hosta			mindre vanliga		ingen känd frekvens
Magtarmkanalen					
buksmärta	mindre vanliga				
förstoppning	mindre vanliga				
diarré			mindre vanliga		ingen känd frekvens
illamående			mindre vanliga		
kräkningar			mindre vanliga		
Lever och gallvägar					
pankreatit					ingen känd frekvens
hepatit					sällsynta
onormal leverfunktion					ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad					
urtikaria			mindre vanliga		ingen känd frekvens
pruritus			mindre vanliga		ingen känd frekvens
utslag	mindre vanliga		mindre vanliga		ingen känd frekvens
ljuskänslighet					ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv					
myalgi					ingen känd frekvens
artralgi					ingen känd frekvens
rabdomyolys					ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar					
nedsatt njurfunktion			vanliga		
njursvikt			vanliga		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					
erektil dysfunktion/impotens					ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
asteni	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
trötthet	mindre vanliga	vanliga	mindre vanliga	vanliga	
ödem	mindre vanliga				
sjukdomskänsla					ingen känd frekvens
Undersökningar					
hyperkalemi	vanliga		mindre vanliga [†]	vanliga [‡]	
förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) [§]	sällsynta				
förhöjda värden av urea i blodet, serumkreatinin och serumkalium			vanliga		
hyponatremi					ingen känd frekvens
hypoglykemi				vanliga	

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

** inkluderande Henoch-Schönleins purpura

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

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

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

§ vanligen reversibla efter utsättande

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

Njurar och urinvägar

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

Pediatrik population

Biverkningsprofilen hos barn liknar biverkningsprofilen hos vuxna patienter.

Data på barn 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 tecknen på överdosering torde vara hypotoni och takykardi. Bradykardi kan uppkomma från parasympatisk (vagal) stimulering.

Behandling vid toxicitet

Om symtomatisk hypotoni skulle förekomma, bör stödjande behandling inledas.

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

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, ATC kod: C09CA01.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation hos glatt muskulatur.

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

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

Under behandling med losartan resulterade avlägsnande av angiotensin IIs negativa återkoppling av reninfrisättning i ökad plasma-renin aktivitet (PRA). Ökning av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa öknings bibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II receptorblockad. Efter utsättning av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivåer till dess utgångsvärden inom 3 dagar.

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

I en studie som specifikt utformats för att bedöma förekomsten av hosta hos patienter som behandlats med losartan jämfört med patienter som behandlats med ACE-hämmare, var förekomsten av rapporterad hosta liknande hos patienter som fick losartan eller hydroklortiazid och signifikant lägre än hos patienter som behandlats med en ACE-hämmare. I en övergripande analys av 16 dubbelblinda kliniska studier på 4 131 patienter, var dessutom förekomsten av spontant rapporterad hosta hos patienter behandlade med losartan liknande (3,1 %) som för patienter behandlade med placebo (2,6 %) eller hydroklortiazid (4,1 %), medan förekomsten med ACE-hämmare var 8,8 %.

Administrering av losartankalium till icke-diabetiska patienter med hypertension och proteinuri minskar signifikant proteinuri, fraktionell utsöndring av albumin och IgG. Losartan upprätthåller glomerulär filtrationshastighet och minskar filtrationsfraktionen. I allmänhet orsakar losartan en minskning av mängden serum urinsyra (vanligtvis < 0,4 mg/dl) som var ihållande under kronisk behandling.

Losartan har ingen effekt på autonoma reflexer och ingen ihållande effekt på plasmanoradrenalin.

Hos patienter med vänsterkammarsvikt gav doser med 25 mg och 50 mg losartan positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter som kännetecknas av en ökning av hjärtindex och minskning av pulmonellt inkilningstryck, systemiskt kärlmotstånd, genomsnittligt systemiskt artärtryck och hjärtfrekvens samt en minskning i cirkulerande nivåer av aldosteron respektive noradrenalin. Förekomsten av hypotoni var dosrelaterad hos dessa hjärtsviktspatienter.

Hypertonistudier

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

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

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

LIFE-studien

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

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

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

Etniskt ursprung

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

RENAAL-studien

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

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

Patienter med proteinuri och med ett S-kreatininvärde mellan 1,3-3,0 mg/dl randomiserades till antingen losartan 50 mg en gång dagligen, upptitrerade om nödvändigt för att uppnå blodtryckssvar, eller till placebo, som tillägg till konventionell blodtryckssänkande behandling exkluderande ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister.

Prövare instruerades till att titrera studieläkemedlet till 100 mg dagligen om lämpligt; 72% av patienterna fick 100 mg dagligen under huvuddelen av tiden. Andra blodtryckssänkande läkemedel (diuretika, kalciumflödeshämmare, alfa- eller betablockare och centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel) var tillåtna som tilläggsbehandling beroende på behoven i de båda grupperna. Patienter följdes upp under 4,6 år (i genomsnitt 3,4 år).

Det primära effektmåttet i studien var sammansatt av fördubblad S-kreatininkoncentration, kronisk njursjukdom (behov av dialys eller njurtransplantation) och död.

Resultaten visade att behandling med losartan (327 händelser) jämfört med placebo (359 händelser) resulterade i en riskreduktion om 16,1 % ($p=0,022$) hos patienter med det primära sammansatta effektmåttet. För följande individuella och kombinerade komponenter av det primära effektmåttet, sågs en signifikant riskreduktion i gruppen som behandlades med losartan; 25,3 % riskreduktion av fördubblad S-kreatininkoncentration ($p=0,006$); 28,6 % riskreduktion för kronisk njursjukdom ($p=0,002$); 19,9 %

riskreduktion för kronisk njursjukdom eller död ($p=0,009$); 21,0 % riskreduktion för fördubblad S-kreatininkoncentration och kronisk njursjukdom ($p=0,01$). 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 av avbrott i behandling på grund av biverkningar var jämförbar med placebo.

HEAAL-studien

The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL)-studien var en kontrollerad klinisk studie som genomfördes i hela världen på 3834 hjärtsviktpatienter (NYHA Klass II-IV) i åldern 18 till 98 år som var intoleranta mot behandling med ACE-hämmare. Patienterna randomiserades till att få losartan 50 mg en gång dagligen eller losartan 150 mg, som tillägg till konventionell behandling exkluderande ACE-hämmare.

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

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

ELITE I- och ELITE II-studierna

I ELITE-studien som genomfördes under 48 veckor på 722 patienter med hjärtsvikt (NYHA Klass II-IV) sågs inga skillnader mellan patienter som behandlades med losartan och de patienter som behandlades med captopril med avseende på det primära effektmåttet på långtidsförändringar av njurfunktionen. Observationen i ELITE-studien, att losartan jämfört med captopril minskade risken för mortalitet, kunde inte visas i den efterföljande ELITE II-studien, vilken beskrivs nedan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

Barn och ungdomar med hypertoni

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

Totalt sett observerades en dos-respons. Dos-respons-förhållandet var väldigt uppenbart i lågdos-gruppen jämfört med medeldos-gruppen (period I: -6,2 mmHg respektive -11,65 mmHg) men avklingade när man jämförde medeldos-gruppen med högdos-gruppen (period I: -11,65 mmHg respektive -12,21 mmHg). De lägsta studerade doserna, 2,5 mg och 5 mg, motsvarande i genomsnitt en daglig dos på 0,07 mg/kg, 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 blodtrycksökning jämfört med placebo var störst i medeldos-gruppen (6,70 mmHg i medeldos respektive 5,38 mmHg i högdos). Stegningen av dalvärdet för diastoliskt blodtryck var dock likvärdig hos patienter som fick placebo och hos de patienter som fortsatt med den lägsta dosen losartan i varje grupp; återigen en antydning att den lägsta dosen i varje grupp inte gav en signifikant blodtryckssänkande effekt.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Utöver den aktiva metaboliten, bildas också inaktiva metaboliter.

Eliminering

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

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

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

Farmakokinetik hos pediatrika 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 inte skiljde sig åt mellan män och kvinnor.

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

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

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

Farmakokinetiken hos barn

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mikrokristallin cellulosa (E460)
laktosmonohydrat
pregelatiniserad majsstärkelse
magnesiumstearat (E572)
hyprollos (E463)
hypromellos (E464)

Cozaar 12,5 mg, 50 mg och 100 mg tabletter innehåller kalium i följande mängder: 12,5 mg:1,06 mg (0,027 mmol), 50 mg: 4,24 mg (0,108 mmol) och 100 mg: 8,48 mg (0,216 mmol).

Cozaar 12,5 mg tablett innehåller även karnaubavax (E903), titandioxid (E171) och indigokarmin (E132).

Cozaar 50 mg tablett innehåller även karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

Cozaar 100 mg tablett innehåller även karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Bliester: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

HDPE burk: Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cozaar 12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning i kartonger innehållande; 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 eller 500 tabletter samt endosförpackning för sjukhusbruk innehållande 28 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 tabletter.

Cozaar 50 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning i kartonger innehållande; 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 eller 500 tabletter samt endosförpackningar för sjukhusbruk innehållande 28, 56 eller 98 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 eller 300 tabletter.

Cozaar 100 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning i kartonger innehållande; 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, eller 280 tabletter samt endosförpackningar för sjukhusbruk innehållande 28, 56 eller 98 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 tabletter.

Eventuell kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12,5 mg tabletter: 12916

50 mg tabletter: 11637

100 mg tabletter: 16602

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12,5 mg tabletter

Datum för det första godkännandet: 26.1.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 16.12.2009

50 mg tabletter

Datum för det första godkännandet: 29.12.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 16.12.2009

100 mg tabletter

Datum för det första godkännandet: 22.3.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 16.12.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.12.2024