

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg  
Yksi tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg  
Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia (HCTZ).

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg  
Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 25 mg hydroklooritiatsidia (HCTZ).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: Yksi tabletti sisältää 63,13 mg laktoosimonohydraattia.  
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: Yksi tabletti sisältää 88,40 mg laktoosimonohydraattia.  
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: Yksi tabletti sisältää 126,26 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg  
Keltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 717 ja toinen puoli on tasainen tai uurrettu.  
Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg  
Valkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 745 ja toinen puoli on tasainen.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg  
Vaaleankeltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 747 ja toinen puoli on tasainen.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon potilaille, joiden verenpaine ei pysy hallinnassa pelkästään losartaanilla tai hydroklooritiatsidilla.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

#### Hypertensio

Losartaania ja hydroklooritiatsidia ei tule käyttää aloitushoitona, vaan potilaille, joiden verenpaine ei

pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään losartaanikaliumilla tai hydroklooritiatsidilla.

Annoksen sovittamiseen suositellaan käytettäväksi valmisteen aineosia (losartaania ja hydroklooritiatsidia) erikseen.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävän hyvin hallinnassa, voidaan harkita siirtymistä suoraan monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteeseen silloin, kun se on hoidon kannalta tarkoituksenmukaista.

Tavanomainen ylläpitoannos on yksi Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa (losartaania 50 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg). Annos voidaan nostaa yhteen Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg tablettiin (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 25 mg) kerran vuorokaudessa potilaille, joilla Cozaar Comp ei saa aikaan riittävää vastetta annoksella 50 mg/12,5 mg. Enimmäisannos on yksi Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kolmen tai neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg tabletti (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg) on saatavana potilaille, joilla annosta on lisätty 100 mg:aan Cozaaria ja jotka tarvitsevat tehokkaamman verenpaineen laskun.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidossa aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Losartaani/hydroklooritiatsiditabletteja ei suositella hemodialyysipotilaille. Losartaani/hydroklooritiatsiditabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

#### Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt

Neste- ja/tai suolavajaus tulisi korjata ennen losartaani/hydroklooritiatsidihoidon aloittamista.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Losartaani/hydroklooritiatsidi on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

#### Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa ikääntyneitä potilaita.

#### *Pediatriiset potilaat*

#### Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Käytöstä lapsille ja nuorille ei ole kokemusta. Siksi losartaania/hydroklooritiatsidia ei saa antaa lapsille ja nuorille.

#### Antotapa

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte voidaan ottaa yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys losartaanille, sulfonamidijohdannaisille (kuten hydroklooritiatsidille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- Hoitoresistentti hypokalemia tai hyperkalsemia,
- Vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteitä ahtauttava sairaus,
- Vaikeahoitoinen hyponatremia,
- Oireinen hyperurikemia/kihti,
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6),

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min),
- Anuria,
- Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Losartaani

###### *Angioedeema*

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

###### *Hypotensio ja pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus*

Oireista hypotensiota, erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen, voi esiintyä potilailla, joilla on neste- ja/tai natriumvajausta tehokkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun vuoksi. Nämä tilat on korjattava ennen Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

###### *Elektrolyyttihäiriöt*

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut, ja ne tulee korjata. 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*

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -tabletteja on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin todettu lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, sillä farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että losartaanin pitoisuus kirroosipotilaiden plasmassa on suurentunut merkittävästi. Losartaanin käytöstä ei ole kokemuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Siksi Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

###### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, veren virtsa-ainepitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua on myös todettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä munuaistoiminnan muutokset saattavat korjautua, kun hoito lopetetaan. Losartaania on annettava varoen molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtaumaa sairastaville.

###### *Munuaisen siirto*

Munuaissiirteiden äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

###### *Primaarinen hyperaldosteronismi*

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä saa vastetta reniini-

angiotensiinijärjestelmän eston kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -tablettien 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*

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

#### *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.

#### *Etniset erot*

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

#### *Raskaus*

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Hydroklooritiatsidi

##### *Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö*

Samoin kuin muita verenpainelääkkeitä käytettäessä voi joillakin potilailla ilmetä oireista hypotensiota. Potilaita on tarkkailtava neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöihin viittaavien kliinisten oireiden, esim. nestevajauksen, hyponatremian, hypokloreemisen alkaloosin, hypomagnesemian tai hypokalemian havaitsemiseksi. Oireita voi esiintyä, mikäli potilaalla on ripulia tai hän oksentelee. Näiden potilaiden seerumin elektrolyyttipitoisuudet tulee määrittää sopivin väliajoin. Jos potilaalla on turvotusta, hänellä saattaa esiintyä lämpimällä säällä laimenemishyponatremiaa.

##### *Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen*

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5). Piilevä diabetes saattaa puhjeta tiatsidihoidon aikana

ilmeiseksi diabetekseksi.

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan, ja ne saattavat aiheuttaa ajoittain vähäistä seerumin kalsiumpitoisuuden nousua. Huomattava hyperkalsemia saattaa olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi esiintyä veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousua.

Joillakin potilailla tiatsidihoito saattaa edistää hyperurikemian ja/tai kihdin ilmaantumista. Koska losartaani vähentää virtsahapon määrää, losartaani yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa vähentää diureettien aiheuttamaa hyperurikemiaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tiatsideja tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, koska se saattaa aiheuttaa intrahepaattisen kolestaasin ja koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset voivat johtaa maksakoomaan.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -tabletit ovat vasta-aiheisia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

#### *Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä*

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

#### *Muut*

Tiatsidihoidon yhteydessä saattaa esiintyä yliherkkyysoireita myös potilailla, joilla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa. Systemisen lupus erythematosuksen pahentumista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsidihoidon yhteydessä.

#### Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Losartaani

Rifampisiinin ja flukonatsolin on raportoitu pienentävän aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Näiden yhteisvaikutusten kliinisiä seurauksia ei ole tutkittu.

Kuten muiden angiotensiini II:n muodostumista tai vaikutuksia estävien lääkkeiden, myös losartaanin

samanaikainen käyttö kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. spironolaktonin, triamterenin, amiloridin), kaliumvalmisteiden, kaliumia sisältävien suolavalmisteiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien valmisteiden (esim. trimetopriimiä sisältävien valmisteiden) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Kuten muidenkin natriumin eritykseen vaikuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä, litiumin erittyminen saattaa heikentyä. Seerumin litiumpitoisuuksia on siksi seurattava tarkoin, jos litiumsuoloja annetaan samanaikaisesti angiotensiini II -reseptorin salpaajien kanssa.

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

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja jotka saavat hoitoa tulehduskipulääkkeillä, myös selektiivisiä syklo-oksigenaasi-2-estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen antaminen saattaa heikentää munuaisten toimintaa entisestään. Tällaiset vaikutukset ovat yleensä korjautuvia.

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).

Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet, kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni, amifostiini: näiden joko päävaikutuksenaan tai sivuvaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

### Hydroklooritiatsidi

Seuraavilla lääkeaineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa samanaikaisesti käytettynä:

*Alkoholi, barbituraatit, huumaavat aineet ja masennuslääkkeet*  
Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

*Diabeteslääkkeet (oraaliset valmisteet ja insuliini)*

Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosin sietoon. Diabeteslääkkeen annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia on annettava varoen, koska hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen munuaisten toimintahäiriö aiheuttaa maitohapposidoosin vaaran.

*Muut verenpainelääkkeet*  
Additiivinen vaikutus.

*Kolestyramiini ja kolestipoli*

Anioninvaihtohartsit huonontavat hydroklooritiatsidin imeytymistä. Kolestyramiinin ja kolestipolin kerta-annokset sitovat hydroklooritiatsidin vähentäen sen imeytymistä maha-suolikanavasta jopa 85 % (kolestyramiini) ja 43 % (kolestipoli).

*Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)*  
Voimakas elektrolyyttikato, erityisesti hypokalemia.

*Katekoliamiinit (esim. adrenaliini)*

Katekoliamiinien vaikutus saattaa heiketä, mutta ei niin paljon, että se olisi esteenä niiden käytölle.

*Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)*

Herkkyyks lihasrelaksantille saattaa lisääntyä.

*Litium*

Diureetit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä seurauksena litiumin toksisten vaikutusten riski on suuri. Diureettien samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella.

*Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)*

Urikosuuristen lääkevalmisteiden annosta voi olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidien samanaikainen antaminen saattaa lisätä allopurinolista aiheutuvien yliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä.

*Antikolinergiset lääkeaineet (esim. atropiini, biperideeni)*

Tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuus suurenee, koska ruoansulatuselimistön motiliteetti vähenee ja mahan tyhjenemisnopeus hidastuu.

*Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)*

Tiatsidit saattavat vähentää solunsalpaajien munuaispuhdistumaa ja voimistaa niiden luuydintä lamaavia vaikutuksia.

*Salisylaattit*

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa suurten salisylaattiannosten yhteydessä salisylaattien toksisia vaikutuksia keskushermostoon.

*Metyylidopa*

Hemolyyttistä anemiaa on raportoitu yksittäisinä tapauksina, kun hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa on käytetty samanaikaisesti.

*Siklosporiini*

Samanaikainen siklosporiinihoito saattaa suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden vaaraa.

*Digitalisglykosidit*

Tiatsideista aiheutuva hypokalemia tai hypomagnesemia saattaa edistää digitaliksesta aiheutuvien sydämen rytmihäiriöiden ilmaantumista.

*Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat*

Seerumin kaliumarvojen ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan, kun losartaania/hydroklooritiatsidia annetaan lääkeaineiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet) sekä seuraavien torsades de pointesia (kammioperäistä takykardiaa) aiheuttavien lääkevalmisteiden (myös joidenkin rytmihäiriölääkkeiden) kanssa, jolloin hypokalemia on torsades de pointes -takykardialle altistava tekijä:

- luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- tietyt antipsykootit (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridili, sisapridi, difemaniili, laskimoon annettava erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, terfenadiini, laskimoon annettava vinkamiini).

### *Kalsiumsuolat*

Tiatsididiureetit saattavat suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta, koska sen erittyminen vähenee. Jos kalsiumlisien määrääminen potilaalle on välttämätöntä, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja kalsiumin annosta on muutettava sen mukaan.

### *Vaikutukset laboratorikokeisiin*

Koska tiatsidit vaikuttavat kalsiumin aineenvaihduntaan, ne saattavat vaikuttaa lisäkilpirauhasen toimintakokeisiin (ks. kohta 4.4).

### *Karbamatsepiini*

Oireisen hyponatremian vaara. Potilaan tilan kliininen ja biologinen seuranta on tarpeen.

### *Jodia sisältävät varjoaineet*

Jos potilaalla on diureeteista aiheutuvaa nestevajausta, hänellä on akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaara, etenkin jodia sisältävän varjoaineen suurten annosten yhteydessä.

Potilaille on annettava nesteytystä ennen jodia sisältävän varjoaineen antamista.

*Amfoterisiini B (parenteraalinen), kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni, suolen liikkeitä stimuloivat laksatiivit tai glykyrritsiini (esiintyy lakritsissa).*

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyytitasapainon häiriötä, etenkin hypokaleemiaa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imeytys**

### Raskaus

#### *Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:*

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien 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 on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava 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 hyperkaleemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Hydroklooritiatsidi:*

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen



käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää sikiön ja istukan välistä verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää turvotusten tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

### Imetys

#### *Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:*

Koska ei ole olemassa tietoa Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmisteen käyttöä ei suositella. Imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosenä syntyneiden rintaruokintaa.

#### *Hydroklooritiatsidi:*

Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Suurina annoksina tiatsidit aiheuttavat voimakasta diureesia, joka voi estää rintamaidon muodostumista. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmistetta ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Jos Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmistetta käytetään imetyksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

## **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**

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti:

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 (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Losartaanikaliumsuo-la-hydroklooritiatsidiyhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu tälle yhdistelmälle ominaisia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin havaittu losartaanikaliumsuo-la ja/tai hydroklooritiatsidilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla heitehuimaus oli ainoa lääkkitykseen liittyväksi katsottu haittavaikutus, jonka ilmaantuvuus oli losartaani-hydroklooritiatsidilla suurempi kuin plasebolla, ja jota esiintyi vähintään 1 prosentilla potilaista.

Näiden lisäksi on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia sen jälkeen, kun valmiste on tullut markkinoille:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Maksaja sappi	hepatiitti	harvinainen
Tutkimukset	hyperkalemia, ALAT-arvojen suureneminen	harvinainen

Aineosilla on erikseen käytettynä havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä myös losartaanikaliumin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä:

Losartaani:

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu losartaanilla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Veri ja imukudos	anemia, Henoch–Schönleinin purppura, mustelmat, hemolyysi	melko harvinainen
	trombosytopenia	tuntematon
Sydän	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, kipu rintalastan alueella, rasisusrintakipu, luokan II eteis-kammiokatkos, aivohalvaus, sydäninfarkti, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä, sinusbradykardia, takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä)	melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	kiertohuimaus (vertigo), tinnitus	melko harvinainen
Silmät	näön hämärtyminen, polttava/pistävä tunne silmässä, sidekalvotulehdus, näöntarkkuuden heikkeneminen	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt	yleinen
	ummetus, hammaskipu, suun kuivuminen, ilmavaivat, gastriitti, oksentelu	melko harvinainen
	pankreatiitti	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, väsymys, rintakipu	yleinen
	kasvojen turvotus, turvotus, kuume	melko harvinainen
	flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus	tuntematon
Maksa ja sappi	maksan toiminnan poikkeavuudet	tuntematon
Immuunijärjestelmä	ylherkkyys: anafylaktiset reaktiot, angioedeema, johon liittyy hengitysteiden tukkeutumista aiheuttava kurkunpään ja äänihuulten turpoaminen ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoaminen. Joillakin näistä potilaista oli aikaisemmin esiintynyt angioedeemaa muiden lääkkeiden, muun muassa ACE:n estäjien, käytön yhteydessä.	harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahaluttomuus, kihti	melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristukset, selkäkipu, alaraajakipu, lihassärky	yleinen
	yläraajakipu, nivelten turpoaminen, polvikipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, hartiakipu, jäykkäys, nivelkipu, niveltulehdus, lonkkakipu, fibromyalgia, lihasten heikkous	melko harvinainen
	rabdomyolyyysi	tuntematon
Hermosto	päänsärky, huimaus	yleinen
	hermostuneisuus, parestesiat, perifeerinen neuropatia, vapina, migreeni, pyörtäminen	melko harvinainen
	makuhäiriö	tuntematon

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Psykkiset häiriöt	unettomuus	yleinen
	ahdistuneisuus, ahdistuneisuushäiriö, paniikkihäiriö, sekavuus, masennus, poikkeavat unet, unihäiriöt, uneliaisuus, muistin heikkeneminen	melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatie	munuaistoiminnan huononeminen, munuaisten vajaatoiminta	yleinen
	nocturia, tihtynyt virtsaamistarve, virtsatieinfektio	melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	sukupuolivietin heikkeneminen, erektiohäiriö/impotenssi	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä, ylempien hengitysteiden infektio, nenän tukkoisuus, sinuiitti, sinussairaus	yleinen
	epämiellyttävä tunne nielussa, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus, hengenahdistus, keuhkoputkentulehdus, nenäverenvuoto, nuha, keuhkokuongestio	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	hiustenlähtö, ihotulehdus, ihon kuivuminen, punoitus, punastelu, valoherkkyys, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, hikoilu	melko harvinainen
Verisuonisto	verisuonitulehdus	melko harvinainen
	annosriippuvaisia ortostaattisia vaikutuksia	tuntematon
Tutkimukset	hyperkalemia, hematokriitti- ja hemoglobiiniarvojen vähäinen pieneneminen, hypoglykemia	yleinen
	seerumin urea- ja kreatiniiniarvojen vähäinen suureneminen	melko harvinainen
	maksan entsyymiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen	hyvin harvinainen
	hyponatremia	tuntematon

### Hydroklooritiatsidi

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Veri ja imukudos	agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, purppura, trombositopenia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	anafylaktinen reaktio	harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahaluttomuus, hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalemia, hyponatremia	melko harvinainen
Psykkiset häiriöt	unettomuus	melko harvinainen
Hermosto	päänsärky	yleinen
Silmät	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisen näkeminen	melko harvinainen
Verisuonisto	nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengitysvaikeus, pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	sylikirauhastulehdus, kouristukset, mahan ärsytys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus	melko harvinainen
Maksa ja sappi	keltaisuus (intrahepaattinen kolestaasi), haimatulehdus	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	valoherkkyys, nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	melko harvinainen
	ihon punahukka	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristukset	melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyptit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)	tuntematon

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Munuaiset ja virtsatiet	glukosuria, interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, huimaus	melko harvinainen

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Cozaar Compin/Cozaar Comp Forten yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa erityisiä tietoja. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -hoito tulee keskeyttää ja potilasta tulee tarkkailla huolellisesti. Mahdollisia toimenpiteitä ovat oksennuttaminen, jos lääke on otettu äskettäin, sekä nestehukan, elektrolyytitasapainon häiriön, maksakooman ja hypotension korjaaminen vakiintunein menetelmin.

#### Losartaani

Yliannostuksesta ihmisille on vähän tietoa. Todennäköisimpiä oireita ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi esiintyä parasympaattisen hermoston (vagaalisen) stimulaation seurauksena. Jos oireista hypotensiota ilmaantuu, potilaalle on aloitettava oireenmukainen hoito.

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

#### Hydroklooritiatsidi

Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet johtuvat elektrolyyttipuutoksesta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja liiallisen diureesin aiheuttamasta dehydraatiosta. Hypokalemia saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöitä digitaalishoitoa saavilla potilailla.

Toistaiseksi ei ole selvitetty, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu verestä hemodialyysissa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA01

#### Losartaani-hydroklooritiatsidi

Cozaar Compin/Cozaar Comp Forten aineosilla on osoitettu olevan additiivinen verenpainetta alentava

vaikutus. Yhdistelmävalmisteella aikaansaatu verenpaineen lasku on suurempi kuin kummallakin aineosalla erikseen, minkä katsotaan johtuvan aineosien toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista. Diureettisen vaikutuksensa johdosta hydroklooritiatsidi lisää plasman reniiniaktiivisuutta, aldosteronin eritystä ja angiotensiini II:n pitoisuutta sekä vähentää seerumin kaliumpitoisuutta. Losartaani estää angiotensiini II:n kaikki fysiologisesti merkittävät vaikutukset. Inhiboimalla aldosteronia se mahdollisesti vähentää hydroklooritiatsidin aiheuttamaa kaliuminmenetystä.

Losartaanilla on osoitettu olevan lievä ja lyhytkestoinen virtsahapon eritystä lisäävä vaikutus. Hydroklooritiatsidin on osoitettu lisäävän jonkin verran veren virtsahappopitoisuutta. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito näyttää lieventävän diureetin aiheuttamaa hyperurikemiaa.

Cozaar Compin/Cozaar Comp Forten verenpainetta alentava vaikutus pysyy yllä läpi vuorokauden. Vähintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Vaikka verenpaine aleni merkittävästi, Cozaar Compilla/Cozaar Comp Fortella ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sydämen sykkeeseen. Kliinisissä tutkimuksissa 12 viikon losartaani 50 mg/hydroklooritiatsidi 12,5 mg -hoito alensi istuma-asennossa ennen seuraavaa annosta mitattua diastolista verenpainetta enimmillään keskimäärin 13,2 mmHg.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte tehoa yhtä hyvin kaikkiin rotuihin kuuluvien, sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte tehoa hypertension vaikeusasteesta riippumatta.

### Losartaani

Losartaani on suun kautta otettava, synteettisesti tuotettu angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT<sub>1</sub>) salpaaja. Angiotensiini II, voimakas verisuonia supistava aine, on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä osa hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II sitoutuu AT<sub>1</sub>-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 AT<sub>1</sub>-reseptoreja. Losartaani ja sen farmakologisesti aktiivinen karboksyylihappometaboliitti, E 3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä angiotensiini II:n vaikutuksia, sen lähteestä tai synteetisistä riippumatta. Losartaanilla ei ole agonistivaikutusta eikä se salpaa muita sydämen ja verisuonten toiminnan säätelyn kannalta merkityksellisiä 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 3 vuorokauden kuluessa losartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Sekä losartaanilla että sen tärkeimmällä aktiivisella metaboliitilla on huomattavasti suurempi affiniteetti AT<sub>1</sub>-reseptoriin kuin AT<sub>2</sub>-reseptoriin. Aktiivinen metaboliitti on 10–40 kertaa aktiivisempi kuin losartaani painon mukaan mitattuna.

Yskän esiintyvyyttä losartaanihoitoa saaneilla verrattuna ACE:n estäjiä saaneisiin potilaisiin erityisesti selvittävässä tutkimuksessa losartaania tai hydroklooritiatsidia saaneiden potilaiden raportoiman yskän esiintyvyys oli samankaltainen ja merkittävästi vähäisempi kuin ACE:n estäjiä saaneilla potilailla. Lisäksi 4131 potilaalla tehdyn 16 kaksoissokkoutetun kliinisen lääketutkimuksen kokonaisanalyysissä spontaanisti raportoidun yskän esiintyvyys oli losartaanihoitoa saaneilla samankaltainen (3,1 %) kuin

lumelääkettä (2,6 %) tai hydroklooritiatsidia (4,1 %) saaneilla, kun taas ACE:n estäjiä saaneilla esiintyvyyks oli 8,8 %.

Hypertensiopotilaissa, joilla on ei-diabeettinen proteinuria, losartaani vähentää merkitsevästi proteinuriaa sekä albumiinin ja IgG:n erittymistä virtsaan. Glomerulusfiltraatio pysyy ennallaan ja filtraatiofraktio vähenee losartaanihoidon aikana. Yleensä losartaani pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta (tavallisesti < 0,4 mg/dl). Tämä vaikutus säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

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

Vasemman kammion vajaatoimintaa sairastaville potilaille 25 mg:n ja 50 mg:n losartaaniannokset saivat aikaan positiivisia hemodynaamisia ja neurohormonaalisia vaikutuksia, jotka näkyivät sydäniindeksin nousuna ja keuhkokapillaarien kiilapaineen, systeemisen verisuonivastuksen, keskimääräisen systeemiverepaineen ja sydämen lyöntitiheyden laskuna sekä vastaavasti verenkierrossa esiintyvien aldosteroni- ja noradrenaliinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypotension esiintyvyyks 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 merkitsevästi. Verenpaineen mittaukset 24 tunnin ja 5–6 tunnin kuluttua annoksesta osoittivat, että verenpainetta alentava vaikutus ja luonnollinen vuorokausirytmii säilyivät läpi vuorokauden. Verenpaineen lasku annosvälin lopussa oli 70–80 % 5–6 tuntia annoksen jälkeen todetusta.

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

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

### LIFE-tutkimus

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu kolmoissokkotutkimus, jossa losartaania verrattiin aktiiviseen kontrolliin. Tutkimukseen osallistui 9193 iältään 55–80-vuotiaasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenololia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai 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 ilmaantuvuuden vähenemisenä: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, aivohalvaus ja sydäninfarkti. Verenpaine laski merkitsevästi ja yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Losartaanahoito pienensi atenololihoitoon verrattuna ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 13,0 % (p = 0,021; 95 % luottamusväli 0,77–0,98). Tämä johtui pääasiassa aivohalvausten vähenemisestä. Losartaanahoito pienensi aivohalvausriskiä atenololiin verrattuna 25 % (p = 0,001; 95 % luottamusväli 0,63–0,89). Sydän- ja verisuoniperäisten kuolemien ja sydäninfarktien osalta hoitoryhmät eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan.

## 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 estäjiä 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.

## Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei tunneta täysin. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon liittyvään munuaisten tubulusmekanismiin suoraan lisäämällä natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen yhtä paljon. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus pienentää plasmatilavuutta, voimistaa plasman reniiniaktiivisuutta ja lisää aldosteronin erittymistä, minkä seurauksena kaliumin ja bikarbonaatin poistuminen elimistöstä virtsan mukana lisääntyy ja seerumin kaliumarvot pienenevät. Reniini-aldosteronijärjestelmä on angiotensiini II -välitteinen, joten angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikainen antaminen pyrkii kumoamaan tiatsididiureetteihin liittyvää kaliumhukkaa.

Suun kautta annettuna hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus alkaa kahden tunnin kuluessa, saavuttaa huippunsa noin neljässä tunnissa ja kestää noin 6–12 tuntia. Verenpainetta alentava vaikutus säilyy jopa 24 tuntia.

## Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiansosten ( $\geq 50\,000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde

oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

#### *Losartaani*

Suun kautta annettu losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihiappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanitablettien systeeminen hyötyosuus on noin 33 %. Losartaanin keskimääräinen huippupitoisuus saavutetaan yhdessä tunnissa ja sen aktiivisen metaboliitin 3–4 tunnissa. Ruoan ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi plasman lääkeainepitoisuuteen, kun lääkevalmistetta annettiin vakioaterian yhteydessä.

### Jakautuminen

#### *Losartaani*

Sekä losartaani että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat vähintään 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Losartaanin jakaantumistilavuus on 34 litraa. Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan losartaani läpäisee veri-aivoesteen heikosti, jos lainkaan.

#### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veri-aivoestettä, ja sitä erittyy äidinmaitoon.

### Biotransformaatio

#### *Losartaani*

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun <sup>14</sup>C-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, joista kaksi on butyyliisivuketjun hydroksylaation kautta muodostuneita päämetaboliitteja ja yksi vähäisempi N-2-tetratsoliglukuronidimetaboliitti.

### Eliminaatio

#### *Losartaani*

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 farmakokineetiikka on lineaarinen aina 200 mg:n oraaliseen 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 <sup>14</sup>C-merkitystä losartaaniannoksesta noin 35 % erittyy virtsaan ja 58 % ulosteeseen.



### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu, vaan erittyy nopeasti munuaisten kautta. Tutkimuksissa, joissa pitoisuuksia plasmassa on seurattu vähintään 24 tuntia, hydroklooritiatsidin puoliintumisaika plasmassa on vaihdellut 5,6 tunnista 14,8 tuntiin. Vähintään 61 % oraalista annoksesta poistuu muuttumattomana elimistöstä 24 tunnin kuluessa.

### Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

#### *Losartaani-hydroklooritiatsidi*

Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet iäkkäiden hypertensiivisten potilaiden plasmassa eivät poikkea merkittävästi nuorten hypertensiivisten potilaiden pitoisuuksista. Eroa ei ole myöskään hydroklooritiatsidin imeytymisessä.

#### *Losartaani*

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).

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että japanilaisten ja muiden kuin japanilaisten terveiden mieshenkilöiden losartaanin AUC-arvoissa ei ole eroja. Karboksyylihappometaboliitin (E-3174) AUC-arvoissa näyttää kuitenkin olevan eroja näiden kahden ryhmän välillä; japanilaisilla henkilöillä arvot ovat noin 1,5 kertaa suuremmat kuin muilla kuin japanilaisilla henkilöillä. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Losartaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Suun kautta annetun losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta arvioitiin kroonista toksisuutta koskevissa enintään kuuden kuukauden ajan kestäneissä tutkimuksissa rotilla ja koirilla. Tällä lääkeyhdistelmällä näissä tutkimuksissa havaitut muutokset aiheutuivat lähinnä losartaanista. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän antaminen aiheutti veren punasolumuuttujien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä ja seerumin ureatyyppipitoisuuden suurenemista, sydämen painon vähenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja).

Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla rotilla tai kaniineilla ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta. Rotilla havaittiin sikiötoksisuutta, minkä osoitti ylimääräisten kylkiluiden esiintyvyyden vähäinen lisääntyminen F<sub>1</sub>-sukupolvella, kun naaraat saivat hoitoa ennen tiineyttä ja koko tiineyden ajan. Kuten losartaanitutkimuksissa havaittiin, sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten munuaistoksisuutta ja sikiökuolemia, todettiin, kun tiineille rotille annettiin losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tiineyden loppuvaiheessa ja/tai laktaation aikana.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg ja Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: mikrokiteinen selluloosa (E460), laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, magnesiumstearaatti (E572),

hydroksipropyyliselluloosa (E463),  
hypromelloosi (E464).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 4,24 mg (0,108 mmol) kaliumia.  
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 8,48 mg (0,216 mmol) kaliumia.  
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg -tabletti sisältää 8,48 mg (0,216 mmol) kaliumia.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg ja Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg -tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171), kinoliinikeltaista alumiinilakkaa (E104) ja karnaubavahaa (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg -tabletti sisältää myös titaanidioksidia (E171) ja karnaubavahaa (E903).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Läpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C. 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 Comp 50 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliokansi. Pakkauksissa on 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 tai 280 tablettia. Kerta-annoksiin jaettavat pakkaukset sairaalakäyttöön. Pakkauksissa on 28, 56 tai 98 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliokansi. Pakkauksissa on 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliokansi. Pakkauksissa on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. Kerta-annoksiin jaettavat pakkaukset sairaalakäyttöön. Pakkauksissa on 28, 56 tai 98 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Merck, Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: 12140

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: 21023

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: 13738

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: 10.6.1996

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: 13.3.2006

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: 29.3.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: 15.3.2010

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: 30.10.2013

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: 15.3.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.2.2019