

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää vaikuttavina aineina 50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 56,90 mg vedetöntä laktoosia.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää vaikuttavina aineina 100 mg losartaanikaliumia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 113,80 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

50 mg/12,5 mg: Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Mitat noin 6,1 x 11,4 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

100 mg/25 mg: Keltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Mitat noin 8,8 x 15,6 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 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 losartaanilla 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 Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa (losartaania 50 mg /hydroklooritiatsidia 12,5 mg). Annos voidaan nostaa yhteen Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg tablettiin (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 25 mg) kerran vuorokaudessa potilaille, joilla Losartan/Hydrochlorothiazide Orion ei saa aikaan riittävää vastetta annoksella 50 mg/12,5 mg. Enimmäisannos on yksi Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kolmen tai neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat*

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ts. 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 (ts. 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.

#### *Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat):*

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

#### Antotapa

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion voidaan ottaa yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletit otetaan vesilasillisen kanssa.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttaville aineille 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).
- imetys (ks. kohta 4.6).
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- anuria.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 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, kurkun 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 Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä losartaani/hydroklooritiatsidin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

### *Maksan vajaatoiminta*

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 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, mm. munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, kuten vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat).

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

### *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 estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

### *Munuaisen siirto*

Munuaissiirteen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

#### *Primaarinen hyperaldosteronismi*

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän eston kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 valmisteeseen 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, hypertrofinen-obstruktiivinen kardiomyopatia*

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

#### *Etniset erot*

Kuten angiotensiinikonvertaasineestäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiinin antagonistit alentavat heikommin mustaihoisten kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien verenpainetta. Tämä saattaa johtua alhaisten reniiniarvojen suuremmasta esiintyvyydestä mustaihoisilla verenpainetauti sairastavilla potilailla.

#### *Raskaus*

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos losartaani/hydroklooritiatsidivalmistetta käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei losartaanin/hydroklooritiatsidin käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### 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, hypokloremisen 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 elektrolyytitasapainon muutokset voivat johtaa maksakoomaan.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 ehkäisytöistä (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*

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

### **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 tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden 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 antagonisteja 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 käyttö tulehduskipulääkkeiden

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

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

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

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).

### 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 saattaa olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfipyratsonin 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 anemiamia 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 lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, 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. bepridiili, 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 kliininen ja biologinen seuranta on tarpeen.

#### *Jodia sisältävät varjoaineet*

Jos potilaalla on diureeteista johtuvaa 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 tai suolen liikkeitä stimuloivat laksatiivit, glykyrritsiini (lakritsissa)*

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyytitasapainon häiriöitä, etenkin hypokaleemiaa.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien 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 salpaaja käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus losartaani/hydroklooritiatsidihoidolle 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 losartaani/hydroklooritiatsidihoidolle, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt losartaania/hydroklooritiatsidia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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 fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai 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

Tiatsidit erittyvät äidinmaitoon ja saattavat estää maidoneritystä. Koska ei ole olemassa tietoa

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien käytöstä imetyksen aikana,

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa (ks. kohta 4.3).

#### **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 kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$

Yleinen:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

Harvinainen:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

Losartaanikaliumsua-hydroklooritiatsidiyhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu tälle yhdistelmälle ominaisia haittavaikutuksia. Haittatapahtumat ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin havaittu losartaanikaliumsuaolalla ja/tai hydroklooritiatsidilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla heitehuimaus oli ainoa lääkkitykseen liittyväksi katsottu haittatapahtuma, 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:

*Verisuonisto:*

Tuntematon: annosriippuvaiset ortostaattiset vaikutukset

*Ruuansulatuselimistö:*

Tuntematon: dysgeusia

*Maksa ja sappi*

Harvinainen: hepatiitti

*Iho ja ihonalainen kudus:*

Tuntematon: ihon *lupus erythematosus*

*Tutkimukset*

Harvinainen: hyperkalemia, ALAT-arvojen suureneminen

Lisäksi aineosilla on erikseen käytettynä havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä myös losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä:

Losartaani

*Veri ja imukudos*

Melko harvinainen: anemia, Henoch-Schönleinin purppura, mustelmat, hemolyysi

*Immuunijärjestelmä*

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot, angioedeema, nokkosihottuma

*Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus, kihti

### *Psyykkiset häiriöt*

Yleinen: unettomuus

Melko harvinainen: ahdistuneisuus, ahdistuneisuushäiriö, paniikkihäiriö, sekavuus, masennus, poikkeavat unet, unihäiriöt, uneliaisuus, muistin heikkeneminen

### *Hermosto*

Yleinen: päänsärky, huimaus

Melko harvinainen: hermostuneisuus, parestesiat, perifeerinen neuropatia, vapina, migreeni, pyörtyminen

### *Silmät*

Melko harvinainen: näön hämärtyminen, polttava/pistävä tunne silmässä, sidekalvotulehdus, näkö tarkkuuden heikkeneminen

### *Kuulo ja tasapainoelin*

Melko harvinainen: kierto huimaus (vertigo), tinnitus

### *Sydän*

Melko harvinainen: hypotensio, ortostaattinen hypotensio, kipu rintalastan alueella, rasitusrintakipu, luokan II eteis-kammio katkos, aivohalvaus, sydäninfarkti, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä, sinusbradykardia, takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä)

### *Verisuonisto*

Melko harvinainen: verisuonitulehdus

### *Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina*

Yleinen: yskä, ylempien hengitysteiden infektio, nenän tukkoisuus, sinuiitti, sinussairaus

Melko harvinainen: epämiellyttävä tuntemus nielussa, nielutulehdus, kurkunpää tulehdus, hengenahdistus, keuhkoputkentulehdus, nenäverenvuoto, nuha, keuhkokongestio.

### *Ruoansulatuselimistö*

Yleinen: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt

Melko harvinainen: ummetus, hammaskipu, suun kuivuminen, ilmavaivat, gastriitti, oksentelu

### *Maksa ja sappi*

Tuntematon: maksan toiminnan poikkeavuudet

### *Iho ja ihonalainen kudokset*

Melko harvinainen: hiustenlähtö, ihotulehdus, ihon kuivuminen, punoitus, punastelu, valoherkkyys, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, hikoilu

### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Yleinen: lihaskouristukset, selkäkipu, alaraajakipu, lihassärky

Melko harvinainen: yläraajakipu, nivelten turpoaminen, polvikipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, hartiakipu, jäykkyys, nivelkipu, niveltulehdus, lonkkakipu, fibromyalgia, lihasten heikkous

Tuntematon: Rabdomyolyyysi

### *Munuaiset ja virtsatie*

Melko harvinainen: nokturia, tihentynyt virtsaamistarve, virtsatieinfektio

### *Sukupuolielimet ja rinnat*

Melko harvinainen: sukupuolivietin heikkeneminen, impotenssi

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Yleinen: voimattomuus, väsymys, rintakipu

Melko harvinainen: kasvojen turvotus, kuume

### *Tutkimukset*

Yleinen: hyperkalemia, hematokriitti- ja hemoglobiiniarvojen vähäinen pieneneminen

Melko harvinainen: seerumin urea- ja kreatiniiniarvojen vähäinen suureneminen

Hyvin harvinainen: maksan entsyymiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen.

### Hydroklooritiatsidi

*Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)*

Yleisyys ”tuntematon”: Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

*Veri ja imukudos*

Melko harvinainen: agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, purppura, trombosytopenia

*Immuunijärjestelmä*

Harvinainen: anafylaktinen reaktio

*Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus, hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalemia, hyponatremia

*Psyykkiset häiriöt*

Melko harvinainen: unettomuus

*Hermosto*

Yleinen: päänsärky

*Silmät*

Melko harvinainen: ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisen näkeminen

*Verisuonisto*

Melko harvinainen: nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Melko harvinainen: hengitysvaikeus, pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien

*Ruoansulatuselimistö*

Melko harvinainen: sylkirauhastulehdus, kouristukset, mahan ärsytys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

*Maksa ja sappi*

Melko harvinainen: keltaisuus (intrahepaattinen kolestaasi), haimatulehdus

*Iho ja ihonalainen kudος*

Melko harvinainen: valoherkkyys, nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

*Luusto, lihakset ja sidekudos*

Melko harvinainen: lihaskouristukset

*Munuaiset ja virtsatiet*

Melko harvinainen: glukosuria, interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Melko harvinainen: kuume, huimaus

*Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella

hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen 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 ammattilaisia 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**

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa erityisiä tietoja. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoito tulee keskeyttää ja potilasta tulee tarkkailla huolellisesti. Mahdollisia toimenpiteitä ovat oksennuttaminen, jos lääke on otettu äskettäin, sekä nestehukan, elektrolyyttitasapainon 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: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA01

#### Vaikutusmekanismi

##### *Losartaani*

Losartaani on suun kautta otettava, synteettisesti tuotettu angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT1) antagonisti. 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 karboksyylihapom metaboliitti, E-3174,

estävät in vitro ja in vivo kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämiä angiotensiini II:n vaikutuksia, sen lähteestä tai synteesisireitistä 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.

### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismeja 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. Vaikutus reniini-aldosteronijärjestelmään on angiotensiini II -välitteinen, joten angiotensiini II -reseptorin antagonistin samanaikainen antaminen pyrkii kumoamaan tiatsididiureetteihin liittyvää kaliumhukkaa.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### *Losartaani*

Losartaania käytettäessä reniineritystä 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.

### *Hydroklooritiatsidi*

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.

#### *Losartaani-hydroklooritiatsidi*

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien 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 AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämät angiotensiini II:n vaikutukset. Vähentämällä aldosteronin eritystä 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.

### Kliininen teho ja turvallisuus

## *Losartaani*

Yskän esiintyvyyttä losartaanihoitoa saaneilla verrattuna ACE:n estäjiä saaneisiin potilaisiin erityisesti selvittävässä tutkimuksessa losartaania tai hydroklooritiatsidia saaneiden potilaiden raportoiman yskän esiintyvyys oli samankaltainen ja merkitsevästi 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 esiintyvyys oli 8,8 %.

Hypertensiopotilailla, 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 sydänindeksin nousuna ja keuhkokapillaarien kiilapaineen, systeemisen verisuonivastuksen, keskimääräisen systeemiverenpaineen ja sydämen lyöntitiheyden laskuna sekä vastaavasti verenkierrossa esiintyvien aldosteroni- ja noradrenaliinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypertension esiintyvyys oli annoksesta riippuva.

### *Hypertensiotutkimukset*

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

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

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

### *LIFE-tutkimus*

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu kolmoissokkoutus, 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, ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa.

Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty sydän- ja verisuoniperäinen sairastuvuus ja kuolleisuus määriteltynä seuraavien tapahtumien yhdistetyn ilmaantuvuuden vähenemisenä: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, aivohalvaus ja sydäninfarkti. Verenpaine laski merkitsevästi ja yhtä paljon

molemmassa ryhmässä. 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.

#### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän 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.

#### *Hydroklooritiatsidi*

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 hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\,000$  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).

#### *Losartaani-hydroklooritiatsidi*

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien verenpainetta alentava vaikutus pysyy yllä läpi vuorokauden. Vähintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Vaikka verenpaine aleni merkitsevästi, Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tableteilla 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.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion- tabletit tehoavat yhtä hyvin kaikkiin rotuihin kuuluvien, sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon. Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletit tehoavat hypertension vaikeusasteesta riippumatta.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

#### *Losartaani*

Suun kautta annettu losartaani imeytyy hyvin ja sitä muodostuu alkureitin metabolian seurauksena aktiivinen karboksyylihappometaboliitti 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 merkittävästi plasman lääkeainepitoisuuteen, kun lääkevalmistetta annettiin vakioaterian yhteydessä.

### Jakautuminen

#### *Losartaani*

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

#### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veriaivoestettä, 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 butyyylisivuketjun 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 puoliintumisaajat ovat 2 tuntia ja 6–9 tuntia. Kun losartaania annetaan 100 mg kerran vuorokaudessa, plasmassa ei kerry merkittävästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Losartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä sekä sappeen että virtsaan. Ihmiselle 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.

Japanilaisilla on raportoitu 1,5 kertaa suurempia karboksyylilihappometaboliitin (E-3174) AUC-arvoja.

Losartaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Suun kautta annetun losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta arvioitiin kroonista toksisuutta koskevissa enintään 6 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 ureatyypipitoisuuden 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, myös munuaistoksisuutta ja sikiökuolemia, todettiin, kun tiineille rotille annettiin losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tiineyden loppuvaiheessa ja/tai laktaation aikana.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen

Laktoosi, vedetön

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Talkki

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (6 cps)

Hydroksipropyylise lluloosa  
Titaanidioksidi (E 171)  
Spectracol-kinoliinikeltainen LK (E 104)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

PVC/LDPE/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus: Säilytä alle 25 °C.  
OPA/Al/PVC-alumiiniläpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg: pakkauskoot 28 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.  
Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg: pakkauskoot 28 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

50 mg/12,5 mg: 24543  
100 mg/25 mg: 24544

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.10.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.10.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.11.2018