

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losarstad Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losarstad Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losarstad Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Losarstad Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia vastaten 45,76 mg losartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 tabletti sisältää 115,80 mg laktoosimonohydraattia.

Losarstad Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia vastaten 91,52 mg losartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 tabletti sisältää 231,60 mg laktoosimonohydraattia.

Losarstad Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia vastaten 91,52 mg losartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 tabletti sisältää 231,60 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Losarstad Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pyöreä tabletti.

Losarstad Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, ovaali, kaksoiskupera tabletti.

Losarstad Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pitkänomainen tabletti, jossa on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Losarstad Comp on tarkoitettu hypertension hoitoon potilaille, joiden verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkästään losartaanilla tai hydroklooritiatsidilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Losartaania ja hydroklooritiatsidia ei käytetä hoidon aloitukseen, vaan sitä käytetään 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.

Tavallinen ylläpitoannos on yksi Losarstad Comp 50 mg/12,5 mg -tabletti kerran vuorokaudessa. Annos voidaan nostaa yhteen Losarstad Comp 100 mg/25 mg tablettiin kerran vuorokaudessa potilaille, joilla Losarstad Comp ei saa aikaan riittävää vastetta annoksella 50 mg/12,5 mg. Enimmäisannos on yksi Losarstad Comp 100 mg/25 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kolmen tai neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Losarstad Comp 100 mg/12,5 mg tabletti on saatavana potilaille, joilla annosta on lisätty 100 mg:aan losartaania ja jotka tarvitsevat tehokkaamman verenpaineen laskun.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat

Alkuannoksen pienentäminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ts. kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min). Losarstad Comp -tablettien käyttöä hemodialyysipotilaille ei suositella. Losarstad Comp tabletteja ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ts. kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Käyttö potilaille, joilla suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt:

Neste- ja/tai suolavajaus on korjattava ennen Losarstad Comp -tablettien antamista.

Käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta

Losarstad Comp -tablettien käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Käyttö iäkkäille

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen iäkkäille.

Pediatriset potilaat

Kokemusta ei ole valmisteen käytöstä lapsille ja nuorille. Losartaani/hydroklooritiatsidi -tabletteja ei tämän takia pidä käyttää lapsille ja nuorille.

Antotapa

Suun kautta.

Losarstad Comp -tabletit otetaan kokonaisina (ei saa pureskella) kerran vuorokaudessa vesilasillisen kera.

Losarstad Comp voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sulfonamidijohdoksille (kuten hydroklooritiatsidi) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hoitoresistentti hypokalemia tai hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta; kolestaasi ja sappitiehtauma
- Vaikeahoitoinen hyponatremia
- Oireinen hyperurikemia/kihti
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (ts. kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Anuria
- Losarstad Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Losartaani

Angioedeema

Potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta), tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.8).

Hypotensio ja pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus:

Oireista hypotensiota voi esiintyä varsinkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on hypovolemia ja/tai suolavajaus tehokkaan nesteenpoiston, suolattoman ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat tulee korjata ennen Losarstad Compin antamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Elektrolyyttihäiriöt:

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ja ne tulee korjata. Plasman kaliumpitoisuutta ja kreatiniinipuhdistumaa tulee tämän takia seurata tarkasti, varsinkin potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja plasman kreatiniinipuhdistuma välillä 30-50 ml/min. Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien ja kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä losartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan plasman losartaanipitoisuus on merkittävästi suurentunut maksakirroosipotilailla, joten Losarstad Compia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kokemusta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden losartaanihoidosta ei ole. Losartaani/hydroklooritiatsidia ei tämän vuoksi pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea-asteinen 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 (varsinkin potilailla, joiden munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmästä, kuten potilaat, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai munuaisten toimintahäiriötä).

Reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käytön yhteydessä on raportoitu veren ureatypen ja seerumin kreatiniinin pitoisuuden nousua potilailla, joilla on molemminpuolinen tai ainoan munuaisen munuaisvaltimoahtauma. Nämä muutokset munuaisten toiminnassa voivat korjaantua hoidon lopettamisen jälkeen. Losartaania on annettava varoen molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtaumaa sairastaville.

Munuaisen siirto

Kokemusta ei ole valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisen siirto.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista aldosteronismia sairastavissa potilaissa ei yleensä saada vastetta verenpainelääkkeillä, jotka vaikuttavat estävästi reniini-angiotensiinijärjestelmään. Losarstad Comp -tablettien käyttöä ei tämän vuoksi suositella.

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

Kuten muillakin verenpainelääkkeillä, verenpaineen liiallinen lasku iskeemistä sydän-verisuoni- ja aivoverisuonisairautta sairastavissa potilaissa voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Sydämen vajaatoiminta

Kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käytön yhteydessä on olemassa vakavan arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan riski, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös heikentynyt munuaistoiminta.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden käytön yhteydessä on noudatettava erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Etniset erot

Kuten ACE:n estäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaanin ja muiden angiotensiiniantagonistien vaikutus on mustaihoisilla todennäköisesti heikompi kuin muilla etnisillä ryhmillä. Tämä saattaa johtua siitä, että mustaihoisilla verenpainepotilailla esiintyy useammin matalia reniiniaktiivisuuksia.

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).

Reniiini-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 häiriöt:

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

Losarstad Compin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 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

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

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, triamtereenin,

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 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. 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 maitohappoasidoosin 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 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 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. bepridiili, sisapridi, difemaniili, laskimoon annettava erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, terfenadiini, laskimoon annettava vinkamiini).

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta, koska sen erittyminen vähenee. Jos kalsiumlisen 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 (lakritsin ainesosa)

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyytitasapainon häiriötä, etenkin hypokaleemiaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumariskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei kuitenkaan 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 -reseptorein 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 salpaajahoidolle 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 toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava tarkoin 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 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

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

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

Hydroklooritiatsidi:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että verenpainelääkkeiden käyttö voi toisinaan aiheuttaa huimausta tai väsymystä, varsinkin hoitoa aloitettaessa tai annosta suurennettaessa sekä alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja kussakin yleisyysluokassa 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 arviointiin).

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

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

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

Maksa ja sappi

Harvinainen: hepatiitti

Tutkimukset

Harvinainen: hyperkalemia, ALAT-arvojen suureneminen

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:

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: yliherkkyys: 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.

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

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
Tuntematon: makuhäiriö

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: kiertohuimaus (vertigo), tinnitus

Sydän

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

Verisuonisto

Melko harvinainen: verisuonitulehdus

Tuntematon: annosriippuvaisia ortostaattisia vaikutuksia

Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina

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

Melko harvinainen: epämiellyttävä tunne nielussa, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus, hengenahdistus, keuhkoputkentulehdus, nenäverenvuoto, nuha, keuhkokongestio

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt

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

ummetus

Tuntematon: pankreatiitti

Maksa ja sappi

Tuntematon: maksan toiminnan poikkeavuudet

Iho ja ihonalainen kudος

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 liikuntaelimistön kipu, hartiakipu, jäykkyys, nivelkipu, niveltulehdus, lonkkakipu, fibromyalgia, lihasten heikkous

Tuntematon: rabdomyolyysi

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: munuaistoiminnan huononeminen, munuaisten vajaatoiminta

Melko harvinainen: nokturia, tihentynyt virtsaamistarve, virtsatieinfektio

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: sukupuolivietin heikkeneminen, erektiohäiriö/impotenssi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: voimattomuus, väsymys, rintakipu

Melko harvinainen: kasvojen turvotus, turvotus, kuume

Tuntematon: flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus

Tutkimukset

Yleinen: hyperkalemia, hematokriitti- ja hemoglobiiniarvojen vähäinen pieneneminen, hypoglykemia

Melko harvinainen: seerumin urea- ja kreatiniiniarvojen vähäinen suureneminen

Hyvin harvinainen: maksan entsyymiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen

Tuntematon: hyponatremia.

Hydroklooritiatsidi

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)

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 ravitseemus

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 kudos

Melko harvinainen: valoherkkyys, nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Tuntematon: ihon punahukka

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 hättävien vaikutusten 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 hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävien vaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Losartaanin/hydroklooritiatsidin yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa erityisiä tietoja. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Losarstad Comp -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: Angiotensiini II -reseptorin antagonistit ja diureetit,
ATC-koodi: C09DA01

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän aineosilla on osoitettu olevan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus. Yhdistelmävalmisteella aikaansaatu verenpaineen lasku on suurempi kuin kummallakin aineosalla erikseen. Tämän 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 ja inhiboimalla aldosteronia se mahdollisesti vähentää diureetin aiheuttamaa kaliuminmenetystä.

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

Losartaani/hydroklooritiatsidin verenpainetta alentava vaikutus pysyy yllä läpi vuorokauden. Vähintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Vaikka verenpaine aleni merkittävästi, losartaani/hydroklooritiatsidilla 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.

Losartaani/hydroklooritiatsidi tehoaa yhtä hyvin kaikkiin rotuihin kuuluvien, sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon.

Losartaani

Losartaani on suun kautta otettava synteettinen angiotensiini II -reseptorin (reseptoryyppi AT₁) antagonistit. Angiotensiini II, voimakas verisuonia supistava aine, on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä osa hypertension patofysiologiassa.

Angiotensiini II sitoutuu AT₁-reseptoreihin, joita on monissa kudoksissa (esim. verisuonten sileässä lihaksessa, lisämunuaisissa, munuaisissa ja sydämessä), ja se käynnistää monia tärkeitä biologisia vaikutuksia, kuten verisuonten supistumisen ja aldosteronin vapautumisen. Angiotensiini II stimuloi myös sileälihassolujen lisääntymistä.

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

Losartaania käytettäessä reniiniinertystä 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 AT₁-reseptoriin kuin AT₂-reseptoriin. Aktiivinen metaboliitti on 10–40 kertaa aktiivisempi kuin losartaani painon mukaan mitattuna.

Yskän esiintyvyyttä losartaanihoidon 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 losartaanihoidon saaneilla samankaltainen (3,1 %) kuin lumelääkettä (2,6 %) tai hydroklooritiatsidia (4,1 %) saaneilla, kun taas ACE:n estäjiä saaneilla esiintyvyys 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 sydänindeksin nousuna ja keuhkopillaarien kiilapaineen, systeemisen verisuonivastuksen, keskimääräisen systeemiverenpaineen ja sydämen lyöntitiheyden laskuna sekä vastaavasti verenkierron esiintyvien aldosteroni- ja noradrenaliinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypotension esiintyvyys 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, ACE:n estäjiä lukuun ottamatta, angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa.

Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

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

Reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän (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 tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliin tai kardiovaskulaariin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisiin 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 vaikutusmekanismia

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 antagonistin 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-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen 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).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Losartaani

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

Jakaantuminen

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 ^{14}C -merkityn losartaanikalium-annoksen 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 farmakokinetiikka on lineaarinen aina 200 mg:n oraaliseen losartaanikalium-annokseen 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 merkittävästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

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

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu, 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 hypertensiivisten iäkkäiden 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, plasman losartaanipitoisuus oli 5 kertaa ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus 1,7 kertaa suurempi kuin nuorilla vapaaehtoisilla miehillä.

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 ureatyypipitoisuuden suurenemista, sydämen painon vähenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja).

Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla rotilla tai kaneilla ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta. Rotilla havaittiin sikiötoksisuutta, minkä osoituksena oli ylimääräisten kylkiluiden esiintyvyyden vähäinen lisääntyminen F₁-sukupolvella, kun naaraat olivat saaneet hoitoa ennen tiineyttä ja koko tiineyden ajan. Kuten losartaanitutkimuksissa, sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia, myös munuaistoksisuutta ja sikiökuolemia, havaittiin, kun tiineille rotille annettiin losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tiineyden loppuvaiheessa ja/tai laktaation aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
esigelatinoitu maissitärkkelys
kolloidinen vedetön piidioksidi
magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste:

hypromelloosi
makrogoli 400
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus

Losarstad Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 112, 120, 126, 154 ja 196 kalvopäällysteistä tablettia.

Losarstad Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 28, 30, 56, 98, 100, 126, 154, 182 ja 196 kalvopäällysteistä tablettia.

Losarstad Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 10, 28, 30, 56, 60, 98, 112 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastr. 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50/12,5 mg: 23573

100/12,5 mg: 25426

100/25 mg: 23574

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

50/12,5 mg: 31.10.2008/4.6.2013

100/12,5 mg: 11.01.2010/4.6.2013

100/25 mg: 31.10.2008/4.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.11.2018