

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losartan Actavis 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losartan Actavis 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losartan Actavis 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losartan Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg, 25 mg, 50 mg tai 100 mg losartaanikaliumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.
Tabletit ovat valkoisia ja kaksoiskuperia.

Losartan Actavis 12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti: pyöreä, halkaisija 6 mm, merkintä 1 L.

Losartan Actavis 25 mg kalvopäällysteinen tabletti: pyöreä, halkaisija 8 mm, merkintä 2 L.

Losartan Actavis 50 mg kalvopäällysteinen tabletti: pyöreä, halkaisija 10 mm, merkintä 3 L sekä jakouurre. Tabletti voidaan puolittaa.

Losartan Actavis 100 mg kalvopäällysteinen tabletti: soikea, koko 9,2 × 18,3 mm, merkintä 4 L sekä jakouurre. Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalisen hypertension hoito.
- Munuaistaudin hoito osana antihypertensiivistä hoitoa, kun potilaalla on hypertensio ja tyypin 2 diabetes ja proteinuriaa $\geq 0,5$ g/vrk.
- Aivohalvausriskin vähentäminen, kun potilaalla on hypertensio ja EKG:llä todettu vasemman kammion hypertrofia (ks. kohta 5.1 LIFE-tutkimus, rotu)

4.2 Annostus ja antotapa

Losartaanitabletit niellään vesilasillisen kanssa.

Losartan Actavis voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Hypertensio

Useimmille potilaille sopiva aloitus- ja ylläpitoannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan 36 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Osalle potilaista

annostuksen nostaminen 100 mg:aan kerran vuorokaudessa (aamuisin) voi tuoda tehokkaamman verenpaineen laskun.

Losartan Actavista voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden, varsinkin diureettien (esim. hydroklooritiatsidin) kanssa.

Lasten verenpainetauti

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

Jos potilas kykenee nielemään tabletteja, suositeltu annos on 25 mg kerran vuorokaudessa, kun potilaan paino on 20 - 50 kg. Annos voidaan poikkeustapauksissa suurentaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Annos on sovitettava verenpainevasteen mukaan.

Yli 50 kg painavien potilaiden tavanomainen annos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan poikkeustapauksissa nostaa enintään tasolle 100 mg kerran vuorokaudessa. Lapsipotilaiden hoidossa ei ole tutkittu vuorokausiannoksen 1,4 mg/kg (tai 100 mg) ylittäviä annoksia.

Losartaania ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, koska tämän potilasryhmän hoidosta on vähän tietoa.

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

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

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

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

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

Losartan Actaviksen tavanomainen aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Verenpainevasteen mukaan hoitoon lisätään pieni annos hydroklooritiatsidia ja/tai Losartan Actavis -annos nostetaan 100 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt:

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat:

Munuaisten vajaatoiminta ja hemodialyysihoito eivät edellytä aloitusannostuksen muuttamista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

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

Iäkkäät potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

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

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö

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

Elektrolyyttihäiriöt

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut, ja ne tulee korjata. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja nefropatia, hyperkalemiaa esiintyi enemmän Losartan Actavis -hoitoa kuin plaseboa saaneiden ryhmässä (ks. kohta 4.8 Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä - tutkimukset ja Kokemukset markkinoille tulon jälkeen - tutkimukset). 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 ja kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä losartaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat lapsipotilaat

Losartaania ei suositella, jos lapsen glomerulussuodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m², koska siitä ei ole tietoja (ks. kohta 4.2). Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti losartaanihoidon aikana, koska niiden toiminta saattaa heiketä. Tämä koskee etenkin tilanteita, kun losartaania annetaan sellaisten tilojen yhteydessä (kuume, nestevajaus), jotka todennäköisesti heikentävät munuaisten toimintaa. Losartaanin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön on osoitettu heikentävän munuaisten toimintaa. Samanaikaista käyttöä ei siksi suositella.

Munuaisten siirto

Munuaissiirteeseen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

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

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

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

Sydämen vajaatoiminta

Losartaanin – kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden – käyttöön liittyy vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan vaara, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös munuaisten vajaatoiminta. Losartaanin käytöstä sydämen vajaatoimintaa ja samanaikaista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka IV) sairastavien potilaiden sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla esiintyy oireisia henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä, hoitoon ei ole riittävästi kokemusta. Siksi losartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä. Losartaanin ja beetasalpaajan yhdistelmää on käytettävä varoen (ks. kohta 5.1).

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

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

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).

Muut varoitukset ja varotoimet

Kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien 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 verenpainetautia sairastavilla potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet saattavat tehostaa losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Muita verenpainetta alentavia lääkeaineita ovat mm. trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni, amifostiini. Näiden joko päävaikutuksenaan tai sivuvaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

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

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

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

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

Kaksoissalpauksen (esim. ACE:n estäjän lisäksi angiotensiini II -reseptorin salpaajan rinnalle) käyttöä on rajoitettava yksilöllisesti määritettyihin tapauksiin. Munuaistoimintaa tulee seurata tarkasti. Tutkimukset ovat osoittaneet, että niillä potilailla, joilla on diagnosoitu ateroskleroosi, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy kohde-elinvaurio, on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpauksen yhteydessä ilmennyt hypotensiota, pyörtymistä, hyperkalemiaa ja muutoksia munuaisten toiminnassa (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) useammin kuin vain yhtä tähän järjestelmään vaikuttavaa valmistetta käytettäessä.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa 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. Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkaleemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että verenpainelääkkeiden käyttöön voi toisinaan liittyä heitehuimausta tai uneliaisuutta, varsinkin hoidon alkuvaiheessa tai annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Losartaania on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa seuraavanlaisesti:

- kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa oli mukana yli 3 000 vähintään, 18-vuotiaasta aikuispotilasta, joilla oli essentiaalinen hypertensio
- kontrolloitu kliininen tutkimus, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä, 6–16-vuotiaasta lapsipotilasta
- kontrolloitu kliininen tutkimus, jossa oli mukana yli 9 000 hypertensiivistä, 55–80-vuotiaasta potilasta, joilla oli vasemman kammion hypertrofia
- kontrolloitu kliininen tutkimus, jossa oli mukana yli 7 700 aikuispotilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta
- kontrolloitu kliininen tutkimus, jossa oli mukana yli 1 500 vähintään 31-vuotiaasta tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa.

Näissä kliinisissä tutkimuksissa yleisin haittatapahtuma oli heitehuimaus.

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

Hypertensio

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 3 300 vähintään 18-vuotiaasta aikuispotilasta, joilla oli essentiaalinen hypertensio raportoitiin seuraavia haittavaikutuksia:

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Haittavaikutus</u>	<u>Esiintymistiheys</u>
Hermosto	heitehuimaus, kiertoahuimaus	yleinen
	uneliaisuus, päänsärky, unihäiriöt	melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys, angina pectoris	melko harvinainen
Verisuonisto	oireinen hypotensio (etenkin jos potilaan suonensisäinen nestetilavuus oli pienentynyt, esim. vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tai suuria diureettiannoksia käyttäneillä), annoksesta	melko harvinainen

	riippuvaiset ortostaattiset vaikutukset, ihottuma	
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, ummetus	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, väsymys, turvotus	melko harvinainen
Tutkimukset	hyperkalemia	yleinen
	suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALAT)*	harvinainen

* korjautui yleensä lääkityksen lopetuksen jälkeen

Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 9193 hypertensiivistä, 55–80-vuotiasta potilasta, joilla oli vasemman kammion hypertrofia, raportoitiin seuraavia haittavaikutuksia:

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Haittavaikutus</u>	<u>Esiintymistiheys</u>
Hermosto	heitehuimaus	yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	kiertohuimaus	yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, väsymys	yleinen

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ELITE I, ELITE II ja HEAAL-tutkimukset, ks. kohta 5.1), raportoitiin seuraavia haittavaikutuksia:

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Haittavaikutus</u>	<u>Esiintymistiheys</u>
Hermosto	heitehuimaus	yleinen
	päänsärky	melko harvinainen
	tuntoharhat	harvinainen
Sydän	pyörtyminen, eteisvärinä, aivohalvaus	harvinainen
Verisuonisto	hypotensio, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien	yleinen
Veri ja imukudos	anemia	yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenahdistus, yskä	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli, pahoinvointi, oksentelu	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	nokkosihottuma, kutina, ihottuma	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, väsymys	melko harvinainen
Tutkimukset	suurentuneet veren urea- sekä seerumin kreatiniini- ja kaliumpitoisuudet	yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyperkalemia	melko harvinainen*
Munuaiset ja virtsatiet	munuaistoiminnan heikentyminen, munuaisten vajaatoiminta	yleinen

* yleinen potilailla, jotka saivat 150 mg losartaania 50 mg annoksen sijaan

Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 1513 vähintään 31-vuotiasta tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa (RENAAL-tutkimus, ks. kohta 5.1), yleisimmät losartaanihoidon aikana raportoidut hoitoon liittyneet haittatapahtumat olivat:

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Haittavaikutus</u>	<u>Esiintymistiheys</u>
Hermosto	heitehuimaus	yleinen
Verisuonisto	hypotensio	yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, väsymys	yleinen
Tutkimukset	hypoglykemia, hyperkalemia*	yleinen

* yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilailla, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja nefropatia, 9,9 %:lle losartaanilla hoidetuista potilaista kehittyi hyperkalemia (> 5,5 mmol/l), kun plasebolla hoidetuista potilaista osuus oli 3,4 %

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi yleisemmin losartaania saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla:

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Haittavaikutus</u>	<u>Esiintymistiheys</u>
Veri ja imukudos	anemia	tuntematon
Sydän	pyörtyminen, sydämentykytys	tuntematon
Verisuonisto	ortostaattinen hypotensio	tuntematon
Ruoansulatuselimistö	ripuli	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	selkäkipu	tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	virtsatieinfektio	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	flunssan kaltaiset oireet	tuntematon

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu seuraavia haittatapahtumia:

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Haittavaikutus</u>	<u>Esiintymistiheys</u>
Veri ja imukudos	anemia, trombosytopenia	tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	tinnitus	tuntematon
Immuunijärjestelmä	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; vaskuliitti, myös Henoch-Schönleinin purppura	harvinainen
Hermosto	migreeni	tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä	tuntematon
Ruoansulatuselimistö	ripuli, haimatulehdus	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	huonovointisuus	tuntematon

Maksa ja sappi	maksatulehdus	harvinainen
	maksan toimintahäiriöt	tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis	nokkosihottuma, kutina, ihottuma, valoherkkyys	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihassärky, nivelsärky, rabdomyolyyysi	tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	erektiohäiriö/impotenssi	tuntematon
Psyykkiset häiriöt	masennus	tuntematon
Tutkimukset	hyponatremia	tuntematon

Munuaiset ja virtsatiet:

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

Pediatriiset potilaat

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

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

Yliannostuksesta ihmisille on toistaiseksi vain rajallista tietoa. Todennäköisimpiä yliannostuksen oireita ovat hypotensio ja takykardia. Parasympaattiseen stimulaation liittyvää bradykardiaa saattaa myös ilmetä.

Myrkytyksen hoito

Jos oireista hypotensiota ilmenee, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava.

Toimenpiteet riippuvat lääkkeenoton ajankohdasta sekä oireiden laadusta ja niiden vaikeusasteesta.

Etusijalle on asetettava verenkiertojärjestelmän vakauttaminen. Jos lääke on otettu suun kautta, on annettava riittävä annos aktiivihiltä. Tämän jälkeen on seurattava tarkoin elintoimintoja.

Elintoimintojen häiriöt on korjattava tarvittaessa. Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

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

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

Rotu

LIFE-tutkimuksen mustaihoisilla potilailla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli sydän- ja verisuonitapahtuman (esim. sydäninfarktin, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman) ja etenkin aivohalvauksen riski oli losartaania saaneilla potilailla suurempi kuin atenololia saaneilla. Siksi LIFE-

tutkimuksessa saadut sydän- ja verisuoniperäistä sairastuvuutta ja -kuolleisuutta koskevat tulokset, kun losartaania verrattiin atenololiin, eivät päde mustaihoisiin hypertensiopotilaisiin, joilla on vasemman kammion hypertrofia.

RENAAL-tutkimus

RENAAL-tutkimus (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) oli kontrolloitu kliininen tutkimus, johon osallistui maailmanlaajuisesti 1513 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa ja osalla myös hypertensio. Potilaista 751 sai losartaania. Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa losartaanikaliumin munuaisia suojaava vaikutus, joka on suurempi kuin pelkällä verenpaineen laskulla saavutettava hyöty.

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

Tutkijoita kehoitettiin nostamaan tutkimuslääkkeen annos tarvittaessa 100 mg:aan vuorokaudessa, ja potilaista 72 % sai 100 mg:n vuorokausiannosta suurimman osan ajasta. Muita verenpainelääkkeitä (diureetteja, kalsiuminestäjiä, alfa- ja beetasalpaajia ja myös keskushermostoon vaikuttavia verenpainelääkkeitä) voitiin käyttää tarpeen mukaan täydentävänä hoitona molemmissa ryhmissä. Potilaiden tilaa seurattiin enintään 4,6 vuotta (keskimäärin 3,4 vuotta). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistuminen, loppuvaiheeseen edennyt munuaisten vajaatoiminta (dialysihoidon tai munuaisensiirron tarve) ja kuolema.

Tulokset osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden lukumäärän perusteella losartaanihoito (327 päätetapahtumaa) pienensi riskiä 16,1 % plaseboon (359 päätetapahtumaa) verrattuna ($p = 0,022$). Seuraavien ensisijaisen päätetapahtuman yksittäisten ja yhdistettyjen komponenttien riski pieneni merkitsevästi losartaanihoitoa saaneessa ryhmässä: seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen riski pieneni 25,3 % ($p = 0,006$); loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan riski pieneni 28,6 % ($p = 0,002$); loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan tai kuoleman riski pieneni 19,9 % ($p = 0,009$); seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen ja loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan riski pieneni 21,0 % ($p = 0,01$). Kun kaikki kuolinsyyt otettiin huomioon, kahden hoitoryhmän kuolleisuusluvut eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan. Tässä tutkimuksessa losartaani oli yleisesti hyvin siedetty, ja haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisistä oli saman verran kuin plaseboryhmässä.

ELITE I ja ELITE II -tutkimus

ELITE-tutkimus tehtiin 48 viikon aikana ja siihen osallistui 722 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV). Losartaani- ja kaptopriilihoitoa saaneiden potilaiden välillä ei havaittu eroa tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli pitkäaikainen munuaistoiminnan muutos. ELITE-tutkimuksen havaintoa, jonka mukaan losartaani pienensi kuolleisuusriskiä kaptopriiliin verrattuna, ei vahvistettu myöhemmin tehdyssä ELITE II -tutkimuksessa, jota kuvataan seuraavassa.

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

Tutkimuksessa oli mukana 3152 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV), ja potilaiden tilaa seurattiin lähes kahden vuoden ajan (mediaani 1,5 vuotta). Tavoitteena oli selvittää, vähentääkö losartaani kaikki kuolinsyyt kattavaa kuolleisuutta enemmän kuin kaptopriili. Ensisijaisessa

päätetapahtumassa eli kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden vähenemisessä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa losartaanin ja kaptopriilin välillä.

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

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

Lasten hypertensio

Losartaanin verenpainetta alentava teho osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä 6–16-vuotiasta lapsipotilasta. Potilaiden paino oli yli 20 kg ja glomerulusten suodatusnopeus oli $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Yli 20 kg mutta alle 50 kg painavat potilaat saivat losartaania 2,5; 25 tai 50 mg vuorokaudessa ja yli 50 kg painavat saivat 5, 50 tai 100 mg vuorokaudessa. Kolmannen viikon päätyttyä kerran vuorokaudessa annettu losartaani laski pienimmän pitoisuuden (trough) aikana mitattua verenpainearvoa annoksesta riippuvasti.

Annosten ja vasteen havaittiin yleensä ottaen olevan yhteydessä toisiinsa. Pienintä ja keskisuurta annosta saaneiden ryhmien välillä tuli esiin selkeä annosten välinen suhde (jakso I: -6.2 mmHg vs. -11.65 mmHg), mutta ryhmien välinen ero pieni, kun verrattiin keskisuuria annoksia ja suurinta annosta saaneita ryhmiä (jakso I: -11.65 mmHg vs. $-12,21 \text{ mmHg}$). Pienimmillä tutkituilla annoksilla, 2,5 mg ja 5 mg, jotka vastaavat keskimääräistä vuorokausiannosta 0,07 mg/kg, ei kuitenkaan näyttänyt olevan johdonmukaista verenpainetta alentavaa tehoa. Nämä tulokset varmistuivat jaksolla II, kun potilaat satunnaistettiin losartaanihoitoa jatkamaan ryhmään tai plaseboryhmään kolmen hoitoviikon jälkeen. Ero verenpaineessa oli suurin keskisuuria annoksia saaneella ryhmällä lumelääkeryhmään verrattuna ($6,70 \text{ mmHg}$ keskisuuria annoksia saaneilla vs. $5,38 \text{ mmHg}$ suuria annoksia saaneilla). Kummassakin ryhmässä pienimpiä losartaaniannoksia saavilla potilailla alhaisimman pitoisuuden aikana mitatun diastolisen verenpaineen nousu oli samansuuruinen kuin plaseboryhmän potilailla, mikä viittaa jälleen siihen, ettei kummankaan ryhmän pienimmillä annoksilla ollut merkittävää verenpainetta alentavaa tehoa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakaantuminen

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

Biotransformaatio

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun ^{14}C -merkityn losartaanikaliumannoksen jälkeen plasmassa tavattavan radioaktiivisuuden katsotaan johtuvan pääasiassa losartaanista ja sen aktiivisesta metaboliitista. Noin

yhdeällä prosentilla tutkituista henkilöistä losartaanin on todettu muuttuvan aktiiviseksi metaboliitiksi vain vähäisessä määrin.

Aktiivisen metaboliitin lisäksi losartaanista muodostuu inaktiivisia metaboliitteja.

Eliminaatio

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

Suun kautta annetun losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet alenevat polyeksponentiaalisesti siten, että niiden terminaaliset puoliintumisajat ovat 2 tuntia ja 6–9 tuntia. Kun losartaania annetaan 100 mg kerran vuorokaudessa, 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, ja vastaavasta laskimoon annetusta annoksesta noin 43 % erittyy virtsaan ja 50 % ulosteeseen.

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

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

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

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

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

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

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Farmakokinetiikka lapsipotilaissa

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mannitoli (E 421)
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
povidoni
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
titaanidioksidi (E 171)
talkki
propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Al läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 210 ja 280 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 78
220 Hafnarfjörður
Íslanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12,5 mg:	22987
25 mg:	22988
50 mg:	22989
100 mg:	22990

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.12.2011