

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Losartan Actavis, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Losartan Actavis, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Losartan Actavis, 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi.
Üks Losartan Actavis, 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi.

INN. *Losartanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Losartan Actavis, 50 mg: valge, ümmargune, kaksikkumer, poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tablett, millel on ühel küljel märgistus 3L (diameeter 10 mm).

Losartan Actavis, 100 mg: valge, ovaalne, kaksikkumer, poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tablett, millel on ühel küljel märgistus 4L (diameeter 9,2 x 18,3 mm).

50 mg ja 100 mg tablette saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel vanuses 6...18 eluaastat.
- Neeruhaiguse ravi hüpertensiooni ja II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel esineb proteiinuuria enam kui 0,5 g päevas (osana hüpertensioonivastasest ravist).
- Kroonilise südamepuudulikkuse ravi (patsientidel vanuses ≥ 60 eluaasta), kui ravi AKE inhibiitoriga ei peeta sobivaks, näiteks kõha, või vastunäidustuse tõttu. Südamepuudulikkusega patsiente, kes on stabiliseeritud AKE inhibiitoriga, ei tohi üle viia losartaanravile. Patsientide vasaku vatsakese väljutusfraktsioon peab olema $\leq 40\%$, nad peavad olema kliiniliselt stabiilsed ning saama kroonilise südamepuudulikkuse standardravi.
- Insuldi riski vähendamine hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on EKG alusel dokumenteeritud vasaku vatsakese hüpertroofia (vt lõik 5.1 LIFE-uuring, rass).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensioon

Tavaline alg- ja säilitusannus on 50 mg 1 kord ööpäevas. Maksimaalne antihüpertensiivne toime saabub 3...6 nädalat pärast ravi algust. Mõnel juhul võib täiendavat kasu saada annuse suurendamisest 100 mg üks kord ööpäevas (hommikul). Losartan Actavis't võib manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1), eriti koos diureetikumidega (nt

hüdroklorotiasiid).

Lapsed

6...18-aastastele lastele ja noorukitele hüpertensiooni raviks manustatud losartaani efektiivsuse ja ohutuse kohta on andmed vähesed (vt lõik 5.1). Üle ühe kuu vanuste hüpertensiooniga laste kohta on farmakokineetilisi andmeid saadud vähe (vt lõik 5.2).

Patsientide jaoks, kes suudavad tablette alla neelata, on soovitatav annus 25 mg üks kord ööpäevas, kehakaalu puhul 20 kg kuni 50 kg. Erandjuhtudel võib annust suurendada kõige rohkem 50 mg-ni üks kord ööpäevas. Annust tuleb korrigeerida vastavalt vererõhu väärtustele.

Patsientidel kehakaaluga > 50 kg on tavaline annus 50 mg üks kord ööpäevas. Erandjuhtudel võib annust suurendada kõige rohkem 100 mg-ni üks kord ööpäevas. Annuseid üle 1,4 mg/kg (või üle 100 mg) ööpäevas ei ole laste puhul uuritud.

Losartaani ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel, kuna vastavaid andmeid antud vanusegrupi kohta on vähe.

Losartaani ei soovitata kasutada lastel glomerulaarfiltratsiooni kiirusega < 30 ml/min/1,73 m², vastavate andmete puudumise tõttu (vt ka lõik 4.4).

Samuti ei soovitata losartaani maksakahjustusega lastele (vt ka lõik 4.4).

Hüpertensiooni ja II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel on proteiuria $\geq 0,5$ g ööpäevas

Tavaline algannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Mõnel juhul võib annust lähtuvalt vererõhu vastusest ühe kuu jooksul pärast ravi algust suurendada kuni 100 mg üks kord ööpäevas. Losartan Actavis't võib manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, (nt diureetikumid, kaltsiumikanali blokaatorid, alfa- või beeta-adrenoblokaatorid ja tsentraalse toimega ravimid) aga ka koos insuliini ja teiste tavaliselt kasutatavate hüpoplükeemiliste ravimitega (nt sulfonüüluuread, glütasoonid ja glükosidaasi inhibiitorid).

Südamepuudulikkus

Losartan Actavis'e tavaline algannus südamepuudulikkusega patsientide puhul on 12,5 mg üks kord ööpäevas. Patsiendi taluvuse kohaselt tiitritakse annust nädalaste intervallidega (nt 12,5 mg ööpäevas, 25 mg ööpäevas, 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas, kuni maksimaalse annuseni 150 mg üks kord ööpäevas).

Hüpertensiivsete patsientide insuldi riski vähendamine, kellel on EKG alusel dokumenteeritud vasaku vatsakese hüpertroofia

Tavaline algannus on 50 mg Losartan Actavis't üks kord ööpäevas. Vererõhu vastuse alusel tuleb lisada hüdroklorotiasiidi väike annus ja/või suurendada Losartan Actavis'e annust 100 mg-ni üks kord ööpäevas.

Kasutamine vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientidel

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientide raviks (nt suuri annuseid diureetikume saavad patsiendid) tuleb algannusena manustada 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Kasutamine neerukahjustusega ja hemodialüüsil patsientidel

Puuduliku neerutalitluse ja hemodialüüsi patsientide puhul ei ole vaja algannust kohaldada.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Maksakahjustuse korral anamneesis tuleb kaaluda väiksema annuse kasutamist. Kliinilised kogemused kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel puuduvad. Seetõttu on losartaan raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kasutamine eakate

Kuigi üle 75-aastastel on soovitatav alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas, ei ole algannuse kohaldamist selles patsientide grupis tavaliselt vaja.

Manustamisviis

Losartan Actavis tabletid tuleb alla neelata klaasitäie veega.

Losartan Actavis't võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksakahjustus.
- Losartan Actavis'e samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Angioödeem: Patsiente angioödeemi anamneesiga (näo, huulte, kõri ja/või keele turse) tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

Hüpotensioon ja elektrolüütide/vee tasakaalu häired

Suurtest diureetikumiannustest vähenenud intravaskulaarse ruumala ja/või naatriumidefitsiidiga, soolavaesel dieedil olevatel, diarröaga või oksendavatel patsientidel võib, eriti pärast esimest annust ja annuste suurendamisel, esineda sümptomaatilist hüpotensiooni. Need seisundid tuleks korrigeerida enne ravi alustamist Losartan Actavis'ega või kasutada väiksemat algannust (vt lõik 4.2). See kehtib ka 6...18 aasta vanuste laste kohta.

Elektrolüütide tasakaaluhäired

Neerukahjustuse korral on diabeediga ja diabeedita haigetel elektrolüütide tasakaaluhäirete esinemine tavaline. Nefropaatiaga II tüüpi diabeedihaigetel läbiviidud kliinilises uuringus oli hüperkaleemia esinemissagedus losartaani grupis kõrgem kui platseebo grupis (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb tähelepanelikult jälgida kaaliumi plasmakontsentratsioone nagu ka kreatiini kliirensi väärtusi, eriti tähelepanelikult tuleb jälgida südamepuudulikkusega patsiente, kelle kreatiini kliirens on 30...50 ml/min.

Samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine koos losartaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosihaigetel losartaani kontsentratsioon plasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu häirunud maksafunktsiooniga haigete ravimisel tuleks kasutada väiksemaid annuseid. Raske maksakahjustusega haigete ravimisel kogemused puuduvad. Seetõttu ei tohi raske maksakahjustusega haigetele losartaani manustada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2). Samuti ei soovitata losartaani maksafunktsiooni kahjustusega lastele (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Reniin-angiotensiini süsteemi inhibeerimise tulemusena on tekkinud neerufunktsiooni häired, sh neerupuudulikkus (eriti patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemist, nagu raske südamepuudulikkuse või eelneva neerufunktsiooni langusega patsientidel). Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimitega, võib ka mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ühe neeru korral ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenda urea tase veres ja kreatiini tase seerumis; ravi katkestamisel võivad need muutused olla pöörduva iseloomuga. Losartaani tuleb ettevaatusega kasutada mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ühe neeru korral ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel.

Neerukahjustusega lapsed

Losartaani ei soovitata lastele glomerulaarfiltratsiooni kiirusega $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, sest andmed selle kohta puuduvad (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni tuleb ravi ajal losartaaniga regulaarselt jälgida, sest see võib halveneda. See kehtib eriti siis, kui losartaani manustatakse teiste seisundite olemasolul (palavik, dehüdratsioon), mis halvendavad tõenäoliselt neerufunktsiooni.

On näidatud, et samaaegne losartaani ja ACE inhibiitorite kasutamine halvendab neerufunktsiooni. Seetõttu samaaegset kasutamist ei soovitata (vt lõik 4.5).

Neeru siirdamine

Hiljutise neerusiirdamisega patsientidele manustamise kogemus puudub.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid tavaliselt ei allu ravile antihüpertensiivsete ravimitega, mis avaldavad toimet inhibeerides reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi. Seetõttu losartaani kasutamine ei ole soovitatav.

Koronaartõbi ja ajuveresoonkonna haigused

Nagu iga hüpertensioonivastase ravimi puhul, võib vererõhu ülemäärane langus isheemilise kardiovaskulaarse ja tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardi infarkti või insulti.

Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsientidel, ilma või koos neerukahjustusega, on sarnaselt teiste reniin-angiotensiini süsteemi toimivate ainete suurenenud risk raskekujulise hüpotensiooni ja (sageli ägeda) neerukahjustuse tekkeks.

Puuduvad piisavad kogemused losartaani kasutamisest südamepuudulikkuse ja kaasuva raske neerukahjustusega patsientidel, raske südamepuudulikkuse (NYHA klass IV) ja samuti südamepuudulikkuse ja sümptomaatilise eluohtliku südamearütmia patsientidel. Seetõttu tuleb nendel patsientidel losartaani kasutada ettevaatusega. Losartaani kombinatsiooni beetablokaatoriga tuleb kasutada ettevaatlikult (vt lõik 5.1).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite kasutamisel, on eriline ettevaatus vajalik aordi- või mitraalklapi stenoosiga või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Rasedus

AIIAR'i ravi ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui AIIAR'i ravi jätkamist peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil on sobiv raseduse ajal kasutamiseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIAR'iga kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Renin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi ACE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. ACE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad losartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui mitte mustanahalistel patsientidel, võib olla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisaldusega seisundid sagedasemad.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ained võivad suurendada losartaani hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos teiste ravimitega, mis võivad kõrvaltoimena indutseerida hüpotensiooni (nagu tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen, amifostiin), võib suurendada hüpotensiooni riski.

Losartaan metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP2C9) vahendusel, moodustades aktiivse karboksüülhappe metaboliidi. Kliinilistes uuringutes leiti, et flukonasool (CYP2C9 inhibiitor) vähendas aktiivse metaboliidi sisaldust 50%. Samuti leiti, et losartaani manustamisel koos rifampitsiiniga (metaboolsete ensüümide indutseerija) vähenes aktiivse metaboliidi sisaldus plasmas 40%. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Fluvastatiiniga (nõrk CYP2C9 inhibiitor) koosmanustamisel muutusi sisalduses ei täheldatud.

Sarnaselt teistele angiotensiin II retseptorite blokaatoritele, võib samaaegne kaaliumisäästvate ravimite (nt kaaliumisäästvad diureetikumid: amiloriid, triamteren, spironolaktoon) või kaaliumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin), kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamine suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Koosmanustamine ei ole soovitatav.

Liitiumi manustamisel samaaegselt AKE inhibiitoritega on täheldatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Samasugune koostoime võib väga harva tekkida ka angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisel. Liitiumi ja losartaani tuleb koos kasutada suure ettevaatusega. Kui nende ravimite samaaegne kasutamine on hädavajalik, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine.

Angiotensiin II antagonistide manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes ja mitteselektiivsed MSPVA'd) võib väheneda antihüpertensiivne toime. Samaaegne angiotensiin II antagonistide või diureetikumide ja MSPVA'de kasutamine võib viia neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemisele, sealhulgas võimalik äge neerupuudulikkus ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, eriti eelneva langenud neerufunktsiooniga patsientide puhul. Sellist kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi alustamist ja perioodiliselt ka hiljem.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AIIRA'd ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse 2. ja 3. trimestri jooksul (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
--

Epidemioloogilised andmed seoses teratogeensuse riskiga pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril ei ole veenvad, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori inhibiitoritega (AIIRA'd), võivad selle ravimite klassi jaoks eksisteerida sarnased riskid. Kui jätkuvat AIIRA ravi ei

peeta äärmiselt vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele hüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamiseks kindlakstehtud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et kokkupuude AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdrarnion, kolju luustumise pidurdus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui kokkupuude AIIRA'ga on toimunud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Vastsündinuid, kelle emad on võtnud AIIRA'd, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Kuna puuduvad andmed losartaani kasutamise kohta imetamise ajal, ei ole losartaani kasutamine soovitatav ning eelistatavad on alternatiivsed ravivõimalused, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaeget imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb autojuhtimisel ja masinatega töötamisel arvestada võimalusega, et eriti ravi alguses või annuse suurendamisel võivad hüpertensiivse ravi käigus mõnikord tekkida peeringlus või uimasus.

4.8 Kõrvaltoimed

Losartaani on kliinilistes uuringutes hinnatud järgmiselt:

- kontrollitud kliinilistes uuringutes > 3000 essentsiaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsiendil vanuses alates 18. eluaastast,
- kontrollitud kliinilises uuringus 177 hüpertensiivsel lapsel vanuses 6...16 aastat,
- kontrollitud kliinilises uuringus > 9000 hüpertensiivsel vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsiendil vanuses 55...80 aastat (vt LIFE uuring, lõik 5.1),
- kontrollitud kliinilises uuringus > 7700 kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsiendil (vt ELITE I, ELITE II ja HEAAL uuring, lõik 5.1),
- kontrollitud kliinilises uuringus > 1500 proteiinuuriaga II tüüpi diabeediga patsiendil vanuses alates 31. eluaastast (vt RENAAL uuring, lõik 5.1).

Nendes kliinilistes uuringutes oli kõige sagedasem kõrvaltoime peeringlus.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete esinemissagedus.

Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus näidustuse kohta				Muu
	Hüpertensioon	Vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsed patsiendid	Krooniline südamepuudulikkus	Hüpertensioon ja II tüüpi diabeet koos neeruhaigusega	
Vere ja lümfisüsteemi häired					
aneemia			sage		teadmata

trombotsütopeenia					teadmata
Immuunsüsteemi häired					
ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem*, vaskuliit**					harv
Psühhiaatrilised häired					
depressioon					teadmata
Närvisüsteemi häired					
pearinglus	sage	sage	sage	sage	
somnolentsus	aeg-ajalt				
peavalu	aeg-ajalt		aeg-ajalt		
unehäired	aeg-ajalt				
paresteesia			harv		
migreen					teadmata
düsgeusia					teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused					
vertiigo	sage	sage			
tinnitus					teadmata
Südame häired					
palpitatsioonid	aeg-ajalt				
stenokardia	aeg-ajalt				
sünkoop			harv		
kodade virvendus			harv		
tserebrovaskulaarne sündmus			harv		
Vaskulaarsed häired					
(ortostaatiline) hüpotensioon (sh annusest sõltuvad ortostaatilised toimed)	aeg-ajalt		sage	sage	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
düsnoe			aeg-ajalt		
köha			aeg-ajalt		teadmata
Seedetrakti häired					
kõhuvalu	aeg-ajalt				
kõhukinnisus	aeg-ajalt				
kõhulahtisus			aeg-ajalt		teadmata
iiveldus			aeg-ajalt		
oksendamine			aeg-ajalt		
Maksa ja sapiteede häired					
pankreatiit					teadmata
hepatiit					harv
maksafunktsiooni häired					teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
urtikaaria			aeg-ajalt		teadmata
sügelus			aeg-ajalt		teadmata
lööve	aeg-ajalt		aeg-ajalt		teadmata
valgustundlikkus					teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					
lihasvalu					teadmata
artralgia					teadmata
rabdomüolüüs					teadmata

Neerude ja kuseteede häired					
neerukahjustus			sage		
neerupuudulikkus			sage		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					
erektsioonihäired/ impotentsus					teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					
asteenia	aeg-ajalt	sage	aeg-ajalt	sage	
väsimus	aeg-ajalt	sage	aeg-ajalt	sage	
tursed	aeg-ajalt				
halb enesetunne					teadmata
Uuringud					
hüperkaleemia	sage		aeg-ajalt [†]	sage [‡]	
alaniinaminotransferaasi (ALT) sisalduse suurenemine [§]	harv				
vere ureasisalduse, seerumi kreatiniini- ja kaaliumisisalduse suurenemine			sage		
hüponatreemia					teadmata
hüpoplükeemia				sage	

* Sealhulgas kõri-, häälepaelte-, näo-, huulte-, neelu- ja/või keeleturse (põhjustab hingamisteede obstruktsiooni); mõnedel neist patsientidest on angioödeemi esinenud ka varem seoses teiste ravimite, sh AKE inhibiitorite manustamisega.

** Sealhulgas Henochi-Schönleini purpur.

|| Eriti intravaskulaarse veremahu vähenemisega patsientidel, nt raske südamepuudulikkusega või suurte diureetikumide annustega ravitavate patsientide puhul.

† Esines sageli patsientidel, kes said 150 mg losartaani asemel 50 mg losartaani.

‡ Nefropaatiaga II tüüpi diabeedihaigetel läbi viidud kliinilises uuringus tekkis hüperkaleemia >5,5 mmol/l losartaani grupis 9,9%-l ja platseebogrupis 3,4%-l patsientidest.

§ Tavaliselt taandus ravi katkestamise järgselt.

Järgmised täiendavad kõrvaltoimed esinesid sagedamini losartaani saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (sagedus teadmata): seljavalu, kuseteede infektsioon ja gripilaadsed sümptomid.

Neerude ja kuseteede häired

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tulemusena on mõnel juhul riskigrupi patsientidel tekkinud neerufunktsiooni häired, k.a neerupuudulikkus, need muutused võivad ravi lõppedes olla pöörduva iseloomuga (vt lõik 4.4).

Lapsed

Lastel täheldatud kõrvaltoimete profiil tundub olevat sarnane täiskasvanud patsientide omaga. Andmed lastepopulatsiooni kohta on piiratud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mürgistuse sümptomid

Üleannustamise kohta inimestel on piiratud andmed. Kõige tõenäolisem üleannustamise avaldus võiks olla hüpotoonia ja tahhükardia. Bradükardia võiks esineda parasümpaatilise (vaguse) stimulatsiooni tõttu.

Mürgistuse ravi

Sümptomaatilise hüpotsensiooni tekkimisel tuleb rakendada toetavat ravi.

Kasutatavad meetmed sõltuvad ravimi sissevõtmise ajast ja sümptomite olemusest ja raskusest. Eeskätt tuleb stabiliseerida vereringe. Pärast suukaudset sissevõtmist on näidustatud piisavas annuses aktiveeritud söe manustamine. Seejärel tuleb hoolikalt jälgida elulisi näitajaid. Vajadusel tuleb neid korrigeerida. Losartaan ega tema aktiivne metaboliit ei ole hemodialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid,
ATC-kood: C09CA01

Losartaan on suukaudselt manustatav sünteetiline angiotensiin II retseptorite (tüüp AT₁) antagonist. Angiotensiin II, tugev vasokonstriktor, on reniin-angiotensiin süsteemis tähtsaim aktiivne hormoon, ning hüpertensiooni patofüsioloogias oluline determinant. Angiotensiin II seostub kudedes (veresoonte silelihastes, neerupealistes, neerudes ja südames) leiduvate AT₁ retseptoritega ja kutsus esile olulisi bioloogilisi toimeid, kaasa arvatud vasokonstriksiooni ja aldosterooni vabanemist. Samuti stimuleerib angiotensiin II silelihasrakkude proliferatsiooni.

Losartaan blokeerib selektiivselt AT₁ retseptorid. *In vivo* ja *in vitro* blokeerivad nii losartaan kui losartaani farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit karboksüülhape E-3174 kõik angiotensiin II füsioloogiliselt olulised toimed, hoolimata nende päritolust või sünteesimise teest.

Losartaan ei oma agonistlikku toimet ega seostu ega blokeeri teiste hormoonide retseptoreid ega ionkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis. Lisaks sellele ei inhibeeri losartaan AKE'd (kininaas II), ensüümi, mis lagundab bradükiniini. Sellest lähtuvalt ei ole oodata bradükiniinist tulenevate kõrvaltoimete potentseerimise ohtu.

Losartaani manustamise ajal tekitab angiotensiin II negatiivse tagasiside blokeerimine reniini sekretsioonile plasma-reniini aktiivsuse tõusu (PRA). PRA tõus omakorda tekitab angiotensiin II sisalduse tõusu plasmas. Hoolimata sellest tõusust antihüpertensiivne toime ja plasma aldosterooni supressioon säilivad, mis viitab efektiivsele angiotensiin II retseptorite blokaadile. Pärast losartaani manustamise katkestamist langevad PRA ja angiotensiini II väärtused 3 päeva jooksul algtasemele.

Nii losartaanil kui tema aktiivsel metaboliidil on palju suurem afiinsus AT₁ suhtes kui AT₂ retseptorite suhtes. Aktiivsel metaboliidil on 10...40 korda losartaanist suurem aktiivsus kehakaalu alusel.

Hüpertensiooni uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekitas kerge ja mõõduka essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel losartaani päevane annus, manustatuna üks kord päevas, statistiliselt märkimisväärseid süstoolse ja diastoolse vererõhu langusi. Mõõtes vererõhku 24 tundi ja 5...6 tundi pärast ravimi manustamist, ei esine suuri vererõhu väärtuste kõikumisi 24 tunni jooksul. Antihüpertensiivne toime oli sarnane loomulikule ööpäevasele rütmile. Vererõhu langus vahetult enne uut annust oli 70...80%, võrreldes antihüpertensiivse toime maksimumiga mõõdetuna 5...6 tundi pärast annust.

Losartaanravi katkestamine hüpertensiivsetel patsientidel ei põhjustanud järsku vererõhu tõusu (tagasilöögi efekt). Vaatamata märkimisväärsele losartaani vererõhku langetavale toimele ei ole

losartaanil kliiniliselt olulist toimet südame löögisagedusele.

Losartaani toime on võrdselt efektiivne nii nais- kui meespatsientidele, nii noorematele (<65 a) kui vanematele hüpertooniahaigetele.

LIFE-uuring

LIFE (*The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) uuring oli randomiseeritud, kontrollitud kolmekordne pimeuuring, millest võttis osa 9193 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55...80 eluaastat. Kõikidel osalejatel oli EKG uuringul kindlaks tehtud vasaku vatsakese hüpertroofia. Patsiendid olid randomiseeritud kas losartaanile 50 mg üks kord ööpäevas või atenoloolile 50 mg üks kord ööpäevas. Kui eesmärgiks seatud vererõhku (<140/90 mmHg) ei õnnestunud saavutada, siis lisati kõigepealt hüdroklorotiasiidi (12,5 mg) ja edasise vajaduse korral suurendati losartaani või atenolooli annust 100 mg-ni üks kord ööpäevas. Vajadusel võis eesmärgiks seatud vererõhuväärtuse saavutamiseks lisada raviskeemi ka teisi vererõhuravimeid, kuid mitte AKE-inhibiitoreid, angiotensiin II antagonistide ega beeta-blokaatoreid.

Keskmine jälgimise aeg oli 4,8 aastat.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli südame-veresoonkonna haigustesse suremuse ja haigestumuse võrdlemine, milleks kasutati südame-veresoonkonna haigustega seotud surmajuhtude, insultide ja müokardiinfarktide kombineeritud esinemissageduse langust. Mõlemas ravigrupis langes vererõhk oluliselt samadele tasemetele. Tulemuste põhjal langetas losartaan-ravi võrreldes atenolooliga esmase tulemusnäitaja saavutanud patsientidel riski 13% ($p=0,021$, 95% usaldusvahemik 0,77...0,98). See on väljendatav peamiselt insultide tekkeriski vähenemisega. Ravi losartaaniga vähendas insuldi tekkeriski 25% võrra võrreldes atenolooliga ($p=0,001$, 95% usaldusvahemik 0,63...0,89). Südame-veresoonkonna haigustest tingitud surmajuhtude ja müokardiinfarktide esinemissagedus ei olnud ravigruppide vahel oluliselt erinev

Rass

LIFE-uuringu tulemuste põhjal oli mustanahalistel losartaaniga ravitud patsientidel esmaste kombineeritud eesmärkide risk, st kardiovaskulaarse sündmuse (nt müokardiinfarkt, südameveresoonkonna haigustega seotud surmajuhud), ja eriti insuldi risk suurem, võrreldes atenolooli saanud mustanahalistega. Seega ei kehti LIFE-uuringus kirjeldatud tulemused kardiovaskulaarse haigestumise/suremuse riski kohta losartaani võrdluses atenolooliga mustanahalistel patsientidel, kellel on kõrgenenud vererõhk ja vasaku vatsakese hüpertroofia.

RENAAL-uuring

RENAAL (*The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan - Mitteinsuliinsõltuva diabeedi korral lõppeesmärkide vähenemine angiotensiin II retseptori antagonistiga losartaaniga*) oli suur ülemaailmne kontrollitud kliiniline uuring, milles osales 1513 proteiinuuriaga II tüüpi diabeedihäiget kaasuva hüpertensiooniga või ilma. 751 patsienti raviti losartaaniga. Uuringu eesmärk oli lisaks losartaani vererõhku langetavale toimele näidata ka selle nefroprotektiivset toimet.

Proteiinuria ja seerumi kreatiniini sisaldusega 1,3...3,0 mg/dl patsiendid randomiseeriti losartaani gruppi 50 mg üks kord ööpäevas, võimalusega annust tõsta vastavalt vererõhu väärtusele, või platseebo gruppi, kus oli lubatud tavapärane antihüpertensiivne ravi, va AKE inhibiitorid ja angiotensiin II retseptorite antagonistid.

Uurijad võisid losartaani annust vastavalt vajadusele suurendada 100 mg-ni ööpäevas. Uuringuravi saavatest patsientidest kasutas 72% haigeid enamus ajast losartaani 100 mg annust. Mõlemas grupis võis vastavalt vajadusele lisada teisi antihüpertensiivseid vahendeid (diureetikumid, kaltsiumkanali blokaatorid, alfa- ja beeta-adrenoblokaatorid, tsentraalselt toimivad ravimid). Patsiente jälgiti kuni 4,6 aastat (statistiline keskmine 3,4 aastat).

Uuringu primaarne tulemusnäitaja oli kombineeritud: seerumi kreatiniini kahekordistumise, lõppstaadiumis neerupuudulikkuse (vajadus dialüüsi või transplantatsiooni järgi) või surma esinemine.

Tulemused näitasid, et ravi losartaaniga (327 juhtumit) vähendas lõppeesmärgi esinemise riski 16,1% ($p=0,022$) võrreldes platseeboga (359 juhtumit). Losartaani grupis vähenes risk oluliselt järgnevate lõppeesmärkide osas kombineeritult ja eraldi: seerumi kreatiniini kahekordistumise risk vähenes 25,3% ($p=0,006$), lõppstaadiumis neerupuudulikkuse esinemise risk vähenes 28,6% ($p=0,002$), lõppstaadiumis neerupuudulikkuse või surma esinemise risk vähenes 19,9% ($p=0,009$), seerumi kreatiniini kahekordistumise või lõppstaadiumis neerupuudulikkuse esinemise risk vähenes 21,0% ($p=0,01$). Üldine surmade esinemissagedus kahes ravigrupis oluliselt ei erinenud. Selles uuringus oli losartaan üldiselt hästi talutav ning kõrvaltoimete tõttu katkestamist esines sarnaselt platseebogrupiga.

HEAAL uuring

Uuring HEAAL (*The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) oli ülemaailmselt läbi viidud kontrollitud kliiniline uuring, kus osales 3834 südamepuudulikkusega (NYHA II...IV klass) patsienti vanuses 18...98 aastat, kes ei talunud AKE inhibiitorravi. Patsiendid randomiseeriti saama losartaani annuses 50 mg üks kord ööpäevas või losartaani annuses 150 mg lisaks tavapärasele ravile, mis ei sisaldanud AKE inhibiitoreid.

Patsiente jälgiti 4 aasta jooksul (keskmiselt 4,7 aastat). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli erinevatel põhjustel surmajuhtumite või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste kombineeritud tulemusnäitaja.

Tulemused näitasid, et ravi 150 mg losartaaniga (828 juhtu) võrreldes 50 mg losartaaniga (889 juhtu) viis esmase kombineeritud tulemusnäitaja saavutanud patsientide arvu 10,1% vähenemiseni ($p=0,027$ 95% usaldusvahemik 0,82...0,99). See oli põhiliselt tingitud südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise sageduse vähenemisest. Ravi 150 mg losartaaniga vähendas südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riski 13,5% võrreldes 50 mg losartaaniga ($p=0,025$ 95% usaldusvahemik 0,76...0,98). Erinevatel põhjustel surmajuhtumite sagedus ei erinenud oluliselt ravigruppide vahel. Neerukahjustust, hüpotensiooni ja hüperkaleemiat esines sagedamini 150 mg grupis kui 50 mg grupis, kuid nende kõrvaltoimete tõttu ei olnud 150 mg grupis vaja oluliselt sagedamini ravi katkestada.

ELITE-I ja ELITE-II uuring

48 nädalat kestnud ELITE uuringus 722 südamepuudulikkusega patsiendil (NYHA II...IV klass) ei täheldatud losartaani ja kaptopriiliga ravitud patsientide vahel erinevust esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli neerufunktsiooni pikaajaline muutus. ELITE I uuringu leid, et võrreldes kaptopriiliga vähendas losartaan suremuse riski, ei leidnud kinnitust järgnenud uuringus ELITE II, mida on kirjeldatud alljärgnevalt.

ELITE-II uuringus võrreldi losartaani 50 mg üks kord ööpäevas (algannust 12,5 mg suurendati 25 mg ja 50 mg-ni üks kord ööpäevas) kaptopriiliga 50 mg kolm korda ööpäevas (algannust 12,5 mg suurendati 25 mg ja 50 mg-ni kolm korda ööpäevas). Selle prospektiivse uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine suremus.

Selles uuringus ($n=3152$) jälgiti südamepuudulikkusega patsiente (NYHA II...IV klass) ligikaudu 2 aastat (keskmine jälgimisaeg 1,5 aastat), et hinnata, kas losartaan vähendab üldsuremust enam kui kaptopriil. Uuringu primaarne tulemusnäitaja üldsuremuse osas ei näidanud losartaani ja kaptopriili vahel statistiliselt olulist erinevust.

Mõlemas võrdlusravimiga (mitte platseeboga) kontrollitud kliinilises uuringus südamepuudulikkusega patsientidel oli losartaani talutavus parem kui kaptopriilil, mida hinnati kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise ja kõha oluliselt väiksema esinemissageduse põhjal.

Suurenenud suremust täheldati uuringus ELITE II väikeses patsientide alarühmas (22% kõigist südamepuudulikkusega patsientidest), kes uuringu alguses tarvitasid beetablokaatoreid.

ONTARGET, VA NEPHRON-D ja ALTITUDE uuring

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suuremale, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.”

Lapsed

Losartaani vererõhku langetav toime leidis kinnitust kliinilises uuringus, kus osales 177 hüpertensiooniga last vanuses 6...16 aastat, kelle kehakaal oli > 20 kg ja glomerulaarfiltratsiooni kiirus > 30 ml/min/1,73 m². Patsiendid, kelle kehakaal jäi vahemikku 20...50 kg, said 2,5, 25 või 50 mg losartaani ööpäevas ning üle 50 kg kaaluvad patsiendid said 5, 50 või 100 mg losartaani ööpäevas. Kolme nädala möödudes viis losartaani üks kord päevas manustamine minimaalse vererõhu annusest sõltuva languseni.

Üldiselt esines annusest sõltuv vastus. Annuse-vastuse suhe muutus eriti nähtavaks väikese annuse rühmas võrreldes keskmise annuse rühmaga (I etapp: -6,2 mm Hg vs. -11,65 mmHg), kuid see oli väiksem võrreldes keskmise annuse rühma suure annuse rühmaga (I etapp: -11,65 mm Hg vs. -12,21 mm Hg). Väikseimad uuritud annused (2,5 mg ja 5 mg), mis vastavad keskmisele ööpäevasele annusele 0,07 mg/kg, ei taganud ühesugust vererõhku langetavat toimet. Neid tulemusi kinnitati uuringu II etapis, kui patsiendid randomiseeriti jätkama losartaani või platseebo kasutamist kolme ravinädala möödumisel. Erinevus vererõhu tõususe võrreldes platseeboga oli suurim keskmise annuse rühmas (6,70 mmHg keskmise annuse korral vs. 5,38 mm Hg suure annuse korral). Minimaalse diastoolse vererõhu tõus oli ühesugune platseebot ja kummaski grupis losartaani väikseima annuse kasutamist jätkanud patsientidel, mis viitab taas sellele, et mõlemas grupis kasutatud väikseimal annusel ei olnud märkimisväärset vererõhku langetavat toimet.

Ei ole uuritud losartaani pikaajalist toimet kasvule, puberteedile ja üldisele arengule. Kindlaks ei ole tehtud ka losartaanravi pikaajaline efektiivsus kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel lapseas.

Hüpertensiivsetel (N = 60) ja normotensiivsetel (N = 246) proteiinuuriaga lastel hinnati losartaani toimet proteiinuuriale 12-nädalases platseebo- ja aktiivse võrdlusravimiga (amlodipiin) kontrollitud kliinilises uuringus. Proteiinuria oli defineeritud, kui uriinis sisalduvate valkude/kreatiini suhe on $\geq 0,3$. Hüpertensiivsed patsiendid (vanuses 6...18 aastat) randomiseeriti saama losartaani (n = 30) või amlodipiini (n = 30). Normotensiivsed patsiendid (vanuses 1...18 aastat) randomiseeriti saama losartaani (n = 122) või platseebot (n = 124). Losartaani manustati annuses 0,7...1,4 mg/kg (kuni maksimaalse annuseni 100 mg ööpäevas). Amlodipiini manustati annuses 0,05...0,2 mg/kg (kuni maksimaalse annuseni 5 mg ööpäevas).

Üldiselt vähenes losartaani saanud patsientidel pärast 12-nädalast ravi proteiinuuria algtasemega võrreldes statistiliselt olulisel määral (36%), platseebo-/amlodipiinigrupis suurenes proteiinuuria 1% ($p \leq 0,001$). Losartaani saanud hüpertensiivsetel patsientidel vähenes proteiinuuria võrreldes algtasemega statistiliselt olulisel määral (-41,5%) (95% usaldusvahemik (CI) -29,9; -51,1) *versus* amlodipiinigrupp +2,4%-ga (95% usaldusvahemik (CI) -22,2; 14,1). Nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu langus oli suurem losartaanigrupis (-5,5/-3,8 mmHg) võrreldes amlodipiinigrupiga (-0,1/+0,8 mmHg). Normotensiivsetel lastel täheldati väikest vererõhu langust losartaanigrupis (-3,7/-3,4 mmHg) võrreldes platseeboga. Märkimisväärset korrelatsiooni proteiinuuria vähenemise ja vererõhu languse vahel ei täheldatud, kuid on võimalik, et osaliselt vähenes proteiinuuria losartaanigrupis ka vererõhu languse tõttu.

Losartaani pikaajalist mõju proteiinuuriaga lastele uuriti kuni 3 aastat ühe uuringu avatud ja ohutusteemalises jätkufaasis, millest kõik patsiendid 12-nädalase alusuuringu lõpetamisel olid kutsutud osalema. Kokku liitus avatud jätkufaasiga 268 patsienti ja nad randomiseeriti uuesti losartaanile (N=134) või enalapriilile (N=134) ning 109 patsiendi jälgimisperiood oli ≥ 3 aastat (ette määratletud lõpp-punkt, kus jätkufaasis on ≥ 100 patsienti läbinud 3-aastase jälgimisperioodi). Losartaani ja enalapriili annusevahemikud olid, antuna uuriija äranägemise järgi, vastavalt 0,30...4,42 mg/kg päevas ja 0,02...1,13 mg/kg päevas. Uuringu jätkufaasis enamuse patsientide puhul ei ületatud ööpäevaseid maksimumannuseid 50 mg <50 kg kehakaalu korral ja 100 mg >50 kg kehakaalu korral.

Kokkuvõttena näitavad ohutusteemalise jätkufaasi tulemused, et losartaani taluti hästi ja see viis püsivate vähenemisteni proteiinuurias ilma märgatava muutuseta glomerulaarfiltratsiooni kiiruses 3 aasta jooksul. Normaalse vererõhuga patsientidel (n=205) oli enalapriilil numbriliselt suurem mõju kui losartaanil proteiinuurile (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) vs -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusele (9,4 ml/min/1,73m² (95% CI 0,4; 18,4) vs -4,0 ml/min/1,73m² (95% CI -13,1; 5,0)). Kõrge vererõhuga patsientidel (n=49) oli losartaanil numbriliselt suurem mõju kui enalapriilil proteiinuurile (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusele (18,9 ml/min/1,73m² (95% CI 5,2; 32,5) vs -13,4 ml/min/1,73m² (95% CI -27,3; 0,6)).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub losartaan hästi, esmase metaboliseerumise järgselt moodustub aktiivne metaboliit karboksüülhape ja inaktiivsed metaboliidid. Losartaani süsteemne bioaadavus on ligikaudu 33%. Losartaani ja aktiivse metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt 1 ja 3...4 tunni pärast.

Jaotumine

Nii losartaan kui selle aktiivne metaboliit seonduvad $\geq 99\%$ osas plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Losartaani jaotusruumala on 34 liitrit.

Biotransformatsioon

Ligikaudu 14% intravenoosselt või suukaudu manustatud losartaanist muundatakse aktiivseks metaboliidiks. Suukaudse ja intravenoosse ¹⁴C-ga märgitud losartaankaaliumi manustamise järgselt leiti tsirkuleeriva plasma radioaktiivsus peamiselt losartaanil ja selle aktiivsel metaboliidil. Ligikaudu ühel protsendil uurituteist toimus minimaalne losartaani metaboliseerumine aktiivseks metaboliidiks. Lisaks aktiivsele metaboliidile moodustuvad ka inaktiivsed metaboliidid.

Eritumine

Losartaani ja selle aktiivse metaboliidi plasma kliirens on vastavalt 600 ml/min ja 50 ml/min. Losartaani ja selle aktiivse metaboliidi renaalne kliirens on vastavalt 74 ml/min ja 26 ml/min. Suukaudsel manustamisel eritatakse uriiniga muutumatul kujul ligikaudu 4% ja aktiivse metaboliidina ligikaudu 6%annusest.

Losartaani ja selle aktiivse metaboliidi farmakodünaamika on lineaarne kuni 200 mg losartaankaaliumi suukaudse annusega.

Pärast suu kaudu manustamist väheneb losartaani ja aktiivse metaboliidi kontsentratsioon plasmas polüeksponentsiaalselt; terminaalne poolväärtusaeg on vastavalt 2 tundi ja 6...9 tundi. 100 mg manustamisel üks kord päevas ei kumuleeru losartaan ega aktiivne metaboliit plasmas märkimisväärselt.

Losartaan ja metaboliidid erituvad sapi ja uriiniga.

Pärast suukaudset/intravenooset ¹⁴C-ga märgistatud losartaani manustamist on ligikaudu 35%/43% radioaktiivsust määratav uriinis ja 58%/50% roojas.

Patsientide erigrupid

Eakatel hüpertensiivsetel patsientidel ei erine losartaani ja selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon nooremate hüpertensiivsete patsientide omast.

Naissoost hüpertensiivsetel patsientidel on leitud, et losartaani plasmakontsentratsioon on kaks korda kõrgem meessoost hüpertoonikutega võrreldes, kusjuures aktiivse metaboliidi plasmataase meestel ja naistel ei erinenud.

Kerge ja mõõduka alkohoolse maksatsirroosiga haigetele losartaani suukaudu manustamisel on losartaani ja aktiivse metaboliidi kontsentratsioon plasmas vastavalt 5 ja 1,7 korda kõrgem kui vabatahtlikel noortel meestel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Losartaani plasmakontsentratsioon patsientidel kreatiniini kliirensiga üle 10 ml/min ei muutu. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega, on hemodialüüsil olevatel patsientidel losartaani AUC ligikaudu 2 korda kõrgem.

Neerukahjustusega või hemodialüüsil olevatel patsientidel aktiivse metaboliidi sisaldus plasmas ei muutu.

Losartaan ja aktiivne metaboliit ei ole hemodialüüsi abil organismist eemaldatavad.

Farmakokineetika lastel

Losartaani farmakokineetikat on uuritud 50 hüpertensiooniga lapsel vanuses > 1 kuu kuni < 16 aastat pärast ligikaudu 0,54...0,77 mg/kg losartaani (keskmised annused) suukaudset manustamist üks kord päevas.

Tulemused näitasid, et losartaanist moodustub aktiivne metaboliit kõikides vanuserühmades. Tulemused näitasid üldjoontes samasuguseid losartaani farmakokineetilisi parameetreid pärast suukaudset manustamist imikutele ja väikelastele, eelkooliealistele lastele, kooliealistele lastele ja noorukitele. Metaboliidi farmakokineetilised parameetrid erinesid vanuserühmade vahel rohkem. Võrreldes eelkooliealisi lapsi noorukitega muutusid need erinevused statistiliselt oluliseks. Ekspositsioon imikutel/väikelastel oli suhteliselt suur.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldfarmakoloogilise, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes tekitas losartaani manustamine vere punaliblede parameetrite languse (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit), vere urea-lämmastiku tõusu seerumis ning juhuslikku kreatiniini sisalduse tõusu seerumis, südame kaalu langust (ilma histoloogilise korrelatsioonita) ja seedetrakti muutusi (limaskestast kahjustused, haavandid, erosioonid, hemorraagiad). Sarnaselt teiste otseselt reniin-angiotensiin süsteemile toimivate ainetega, on ka losartaan tekitanud kõrvaltoimeid loote hilises arengus, põhjustades loote surma ja väärarengute teket.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Povidoon K29/32
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos 6
Titaandioksiid (E171)
Talk
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Tabletipurk: ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (Al/PVC/PVDC)

Pakendi suurus: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 210 õhukese polümeerikattega tabletti

Haiglapakend: 280 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE tabletipurk LDPE korgiga: 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Losartan Actavis, 50 mg: 545307
Losartan Actavis, 100 mg: 545207

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.04.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2018