

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sartens plus 50/12,5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Sartens plus 100/25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Sartens plus 50/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi (vastab 45,76 mg losartaanile) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (HCTZ).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 41 mg laktoosmonohüdraati.

Sartens plus 100/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi (vastab 91,52 mg losartaanile) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (HCTZ).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 82 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Losartanum, Hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Kollased, ovaalsed ilma märgistuseta õhukese polümeerikattega tabletid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanud patsientidel, kellel losartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

##### **Hüpertensioon**

Losartaan ja hüdroklorotiasiid ei ole ette nähtud esmaseks raviks, vaid patsientidele, kellel ravi ainult losartaankaaliumi või hüdroklorotiasiidiga ei ole piisavalt efektiivne.

Soovitav on üksikute komponentide (losartaani ja hüdroklorotiasiidi) annuse tiitrimine.

Kliinilise näidustuse korral võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele patsientidel, kellel ei ole saavutatud vererõhu piisavat langust.

Tavaline säilitusannus on üks Sartens plus 50/12,5 mg tablett (50 mg losartaani/12,5 mg HCTZ) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes ei allu piisavalt Sartens plus 50/12,5 mg annusele, võib annust suurendada ühe Sartens plus 100/25 mg tabletini (100 mg losartaani/25 mg HCTZ). Maksimaalne annus on üks Sartens plus 100/25 mg tablett üks kord ööpäevas. Antihüpertensiivne toime saabub üldjuhul kolme kuni nelja nädala jooksul pärast ravi alustamist.

#### *Neerukahjustus ja hemodialüüsi saavad patsiendid*

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Losartaani ja hüdroklorotiasiidi tablette ei soovitata kasutada hemodialüüsi saavate patsientide ravis. Losartaani/HCTZ tablette ei tohi kasutada raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) haigete raviks (vt lõik 4.3).

#### *Vähenemud intravaskulaarse vedelikumahuga patsiendid*

Vedelikumaht ja/või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne losartaani/HCTZ tablettide manustamist.

#### *Maksakahjustus*

Losartaan/HCTZ on vastunäidustatud raske maksakahjustusega haigete raviks (vt lõik 4.3).

#### *Eakad*

Eakatel ei ole annuse korrigeerimine tavaliselt vajalik.

#### *Lapsed*

Sartens plus'i ohutus ja efektiivsus ei ole lastel ja noorukitel (<18-aastased) kindlaks tehtud. Seetõttu ei tohi losartaani/hüdroklorotiasiidi lastele ja noorukitele manustada.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Sartens plus tablette võib manustada samaaegselt teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Sartens plus tabletid tuleb neelata alla tervelt koos klaasitäie veega.

Sartens plus tablette võib manustada koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, sulfoonamiidi derivaatide (nt hüdroklorotiasiid) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ravile allumatu hüpokaleemia või hüperkaltseemia.
- Raske maksakahjustus; kolestaas ja sapiteede obstruktiivne häire.
- Refraktoorne hüponatreemia.
- Sümptomaatiline hüperurikeemia/podagra.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske neerukahjustus (st kreatiniini kliirens <30 ml/min).
- Anuuria.
- Sartens Plus'i kasutamine samaaegselt aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud patsientidele, kellel on diabeet või neerukahjustus (glomerulaarfiltratsiooni määr <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Losartaan

##### *Angioödeem*

Angioödeemi (näo, huulte, kõri ja/või keele turse) anamneesiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

### *Hüpotensioon ja vähenenud intravaskulaarne vedelikumaht*

Vähenenud vedelikumahuga ja/või naatriumivaegusega patsientidel (nt suurtes annustes diureetilise ravi, piiratud soolatarbimise, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu) võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, eriti esimese annuse manustamise järgselt. Need seisundid tuleb korrigeerida enne Sartens plus tablettide manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

### *Elektrolüütide tasakaaluhäired*

Neerukahjustuse korral on diabeediga ja diabeedita haigetel elektrolüütide tasakaaluhäirete esinemine tavaline ja need tuleb korrigeerida. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida kaaliumikontsentratsiooni seerumis ja kreatiini kliirensit. Eriti hoolikas tuleb olla südamepuudulikkusega patsientidel ja neil, kelle kreatiini kliirens on vahemikus 30...50 ml/min.

Losartaani/hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine koos kaaliumi säästvate diureetikumidega, kaaliumi asendajate, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate ning teiste ravimitega, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust (nt trimetoprimi sisaldavad ravimid), ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

### *Maksakahjustus*

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosiga patsientidel losartaani kontsentratsioon vereplasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleks kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel kasutada Sartens plus'i ettevaatlikult. Raske maksakahjustusega patsientide ravikogemus losartaaniga puudub. Seetõttu on raske maksakahjustusega patsientidele Sartens plus vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

### *Neerukahjustus*

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi pärssimise tulemusel on tekkinud neerutalitluse häired, sh neerupuudulikkus (eriti patsientidel, kelle neerutalitlus sõltub reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemist, nt raskekujulise südamepuudulikkuse või olemasoleva neerutalitluse häirega patsiendid). Nagu ka teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru arteristenoosiga patsientidel suurendada urea ja kreatiini sisaldus seerumis; need neerutalitluse muutused võivad olla ravi lõpetamise järgselt pöörduvad. Mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru arteristenoosiga patsientidel tuleb losartaani kasutada ettevaatusega.

### *Neerusiirdamine*

Äsja siirdatud neeruga patsientide puhul kogemus puudub.

### *Primaarne hüperaldosteronism*

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt reniini-angiotensiinisüsteemi pärssivatele hüpertensioonivastastele ravimitele. Seetõttu ei ole Sartens plus'i kasutamine soovitatav.

### *Südame isheemiatõbi ja ajuveresoonehaigus*

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite kasutamisel, võib liigne vererõhu langus südame isheemiatõve või aju veresoonehaigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

### *Südamepuudulikkus*

Häirunud või normaalse neerutalitlusega südamepuudulikkusega patsientidel on nagu teistelgi reniini-angiotensiinisüsteemi kaudu toimivate ravimite manustamisel risk raske arteriaalse hüpotensiooni ja (sageli ägeda) neerukahjustuse tekkeks.

### *Aordi-ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia*

Nagu ka teiste vasodilataatorite kasutamisel, tuleb eriti ettevaatlik olla aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel.

### *Etnilised eripärad*

Nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisel, on losartaan ja teised angiotensiini antagonistid mustanahalistel inimestel ilmselt väiksema tõhususega vererõhu langetajad kui mitte-mustanahalistel. Selle põhjuseks on ilmselt madala reniinitaseme suurem esinemissagedus mustanahaliste hüpertooniahaigete seas.

### *Rasedus*

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA). Kui ravi jätkamine AIIRA-ga ei ole hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, millel on raseduse ajal kasutamiseks kindlakstehtud ohutusprofiil. Kui rasedus on kindlaks tehtud, tuleb ravi AIIRA-ga koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### *Reniiin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) topeltblokaad*

AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni kooskasutamisel on tõendatud, et suureneb hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (sh äge neerupuudulikkus) risk. Seetõttu ei ole AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni kooskasutamine reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi topeltblokaadiks soovitatav (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui topeltblokaad on meditsiiniliselt põhjendatud, tohib seda teha ainult arsti järelevalve all ja hoolikalt hinnata neerutalitluse, elektrolüütide ja vererõhu näitajaid. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi samaaegselt manustada diabeetilise nefropaatiaga patsientidele.

### Hüdroklorotiasiid

#### *Hüpotensioon ja vedeliku/elektrolüütide tasakaalu häired*

Nagu igasuguse antihüpertensiivse ravi korral, võib mõnedel patsientidel tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Patsiente tuleb jälgida vedeliku või elektrolüütide tasakaaluhäirete kliiniliste nähtude suhtes, sh vedelikumahu vähenemine, hüponatreemia, hüpokloreemiline alkaloos, hüpomagneseemia või hüpokaleemia, mis võivad ilmneda kõhulahtisuse või oksendamise korral. Nendel patsientidel tuleb perioodiliselt sobivate intervallide järel kontrollida elektrolüütide sisaldust seerumis. Tursetega patsientidel võib kuuma ilmaga tekkida lahkenduslik hüponatreemia.

#### *Ainevahetus-ja endokriinsüsteemi häired*

Tiasiidid võivad mõjutada glükoositaluvust. Vajadusel tuleb korrigeerida diabeediravimite, sh insuliini annust (vt lõik 4.5). Ravi ajal tiasiididega võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada kerget ja mööduvat seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Märkimisväärne hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Enne kõrvalkilpnäärme talitluse uurimist tuleb tiasiidide manustamine lõpetada.

Tiasiididega seoses võib kolesterooli ja triglütseriidide sisaldus suurened.

Teatud patsientidel võivad tiasiidid soodustada hüperurikeemia ja/või podagra teket. Losartaan langetab kusihappe sisaldust, mistõttu losartaan kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga nõrgendab diureetikumi hüperurikeemilist toimet.

### *Silma kahjustused*

#### *Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom*

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägedalt algav nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem allergia sulfoonamiididele või penitsilliinile.

### *Maksakahjustus*

Tiasiide tuleb ettevaatusega kasutada maksatalitluse häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, sest see võib põhjustada intrahepaatilist kolestaasi ja vähimadki vedeliku ja elektrolüütide tasakaaluhäired võivad esile kutsuda maksakooma.

Sartens plus on raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

### *Mitte-melanoomne nahavähk*

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega. Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuse tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt lõik 4.8).

### *Muud*

Tiasiidide kasutamisel võivad ülitundlikkusreaktsioonid tekkida nii patsientidel, kellel on varem olnud allergiat või bronhiaalastmat, kui ka neil, kellel varasem allergiaanamnees puudub. Tiasiidide kasutamisel on täheldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist.

### Abiaine

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Losartaan

Rifampitsiin ja flukonasool vähendavad aktiivse metaboliidi sisaldust. Nende koostoimete kliinilisi tagajärgi ei ole hinnatud.

Nagu ka teiste ravimite puhul, mis blokeerivad angiotensiin II või selle toimeid, võib samaaegsel manustamisel kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, triamtereen, amiloriid), kaaliumi asendajate, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate ning teiste kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega (nt trimetoprimi sisaldavad ravimid) suurened kaaliumisisaldus seerumis. Nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Nagu ka teiste naatriumi eritumist mõjutavate ravimite puhul, võib väheneda liitiumi eritumine. Seetõttu tuleb liitiumisoolade samaaegsel manustamisel angiotensiini II retseptori antagonistidega hoolikalt jälgida seerumi liitumitaset.

Angiotensiin II antagonistide manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes) ja mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) võib väheneda antihüpertensiivne toime. Samaaegne angiotensiin II antagonistide või diureetikumide ja MSPVA manustamine võib neerutalitluse häirumise riski suurendada, sealhulgas on võimalik ka ägeda neerupuudulikkuse teke ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, eriti eelnevalt halvenenud neerutalitlusega patsientidel. Sellise kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate puhul. Patsiendid peavad olema hästi hüdreeritud ja nende neerutalitlust tuleb jälgida nii sellise kombinatsiooniga ravi alustamisel kui ka regulaarselt ravimite kasutamise ajal.

Olemasoleva neerutalitluse häirega patsientidel võib mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide samaaegne

manustamine viia neerutalitluse edasise halvenemiseni. Nimetatud neerutalitluse muutused on tavaliselt ravi lõpetamise järgselt pöörduvad.

Kliiniliste uuringute andmetel seostatakse reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi topeltblokaadi, mille korral kombineeritakse ACE-inhibiitoreid, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni, suurenenud ohuga kõrvaltoimete tekkeks, nagu hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerutalitluse langus (sh äge neerupuudulikkus) võrreldes reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi üksiku ravimi kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Teised hüpotensiooni põhjustavad ained, nt tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen, amifostiin: nende ravimitega koosmanustamine, mis alandavad vererõhku kas põhi- või kõrvaltoimena, võib suurendada hüpotensiooni tekkeriski.

### Hüdroklorotiasiid

Järgmiste ravimite manustamisel koos tiasiididega võib esineda koostoimeid.

*Alkohol, barbituraadid, narkootilised preparaadid või antidepressandid*  
Ortostaatiline hüpotensioon võib süveneda.

*Diabeediravimid (suukaudsed preparaadid ja insuliin)*  
Ravi tiasiidiga võib mõjutada glükoositaluvust. Võib tekkida diabeediravimi annuse korrigeerimise vajadus. Metformiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest võimalik hüdroklorotiasiidiga kasutamisega seotud funktsionaalse neerupuudulikkuse teke võib tekitada laktatsidoosi.

*Teised antihüpertensiivsed ravimid*  
Aditiivne toime.

*Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud*  
Hüdroklorotiasiidiga imendumine väheneb ioonvahetusvaikude juuresolekul. Kolestüramiini ja kolestipoolvaikude ühekordsed annused seovad hüdroklorotiasiidiga ja vähendavad selle imendumist seedetraktist vastavalt kuni 85% ja 43%.

*Kortikosteroidid, AKTH*  
Suureneb elektrolüütide eritumine, eriti hüpokaleemia.

*Pressoorsete amiinide (nt adrenaliin)*  
Võimalik on pressoorsete amiinide toime nõrgenemine, mis siiski ei takista nende kasutamist.

*Mitte-depolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)*  
Võib tugevneda lihasrelaksantide toime.

*Liitium*  
Diureetikumid vähendavad liitiumi eritumist neerude kaudu ja suurendavad liitiumi võimalikku toksilist toimet; samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

*Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon ja allopurinool)*  
Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiidiga samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

*Antikolinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen)*  
Tiasiidiga tüüpi diureetikumide biosaadavus suureneb seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu.

#### *Tsütotoksilised preparaadid (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)*

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste preparaatide eritumist neerude kaudu ja võimendada nende müoelospresiooni mõju.

#### *Salitsülaadid*

Suurte salitsülaadiannuste kasutamisel võib hüdroklorotiasiid võimendada salitsülaatide toksilist toimet kesknärvisüsteemile.

#### *Metüüldopa*

Hüdroklorotiasiidide ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on esinenud hemolüütilise aneemia üksikjuhte.

#### *Tsüklosporiin*

Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.

#### *Digitaalised glükosiidid*

Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad soodustada digitaalsest põhjustatud südamerütmihäirete teket.

#### *Ravimid, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused*

Seerumi kaaliumisisalduse ja EKG korrapärase jälgimine on soovitatav juhul, kui losartaani/hüdroklorotiasiidi manustatakse samal ajal ravimitega, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt digitaalised glükosiidid ja arütmiavastased ravimid) ja järgnevalt loetletud ravimid (sh osad arütmiavastased ravimid), mille manustamisele võib järgneda *torsade de pointes* (ventrikulaarne tahhükardia) ning mille manustamisel hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i (ventrikulaarse tahhükardia) teket soodustav tegur:

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokiniin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned psühhoosivastased ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- muud (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin i.v., halofantriin, misolastiin, pentamidiin, terfenadiin, vinkamiin i.v.).

#### *Kaltsiumisoolad*

Kaltsiumi eritumise vähendamise tõttu võivad tiasiiddiureetikumid põhjustada seerumi kaltsiumitaseme tõusu. Kaltsiumiasendajate kasutamise vajadusel tuleb jälgida vere kaltsiumisisaldust ja kohandada kaltsiumi annust selle järgi.

#### *Ravimi toime laboratoorsetele analüüsidele*

Tiasiidid mõjutavad kaltsiumi ainevahetust, mistõttu on võimalik mõju kõrvalkilpnäärme talitlust kajastavate laborianalüüside tulemustele (vt lõik 4.4).

#### *Karbamasepiin*

Sümptomaatilise hüponatreemia oht. Vajalik on kliiniline ja bioloogiline jälgimine.

#### *Joodi sisaldavad kontrastained*

Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni tekkel on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suuri joodiannuseid sisaldavate preparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.

#### *Amfoteritsiin B (parenteraalne), kortikosteroidid, AKTH, stimuleerivad lahtistid või glütsürrisiin (sisaldub lagritsas).*

Hüdroklorotiasiid võib intensiivistada elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti hüpokaleemiat.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

#### Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d)

AIIRA-de kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei tõenda AKE-inhibiitorite teratogeensust kasutatuna raseduse esimesel trimestril, kuigi ei ole välistatud riski vähenemine. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta AIIRA-ga, võivad selle ravimrühmaga seonduda sarnased riskid. Kui ravi jätkamine AIIRA-ga ei ole hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele, raseduse ajal ohutule, antihüpertensiivsele ravile. Pärast raseduse kindlaks tegemist tuleb ravi AIIRA-ga koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt põhjustab ravi AIIRA-ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril lootetoksilisust (neerutalitluse langus, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui ravi AIIRA-ga on toimunud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerutalitluse ja kolju ultraheliuuring.

Vastsündinuid, kelle emad on kasutanud raseduse ajal AIIRA-d, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse ajal, eriti esimeses trimestris, on andmed piiratud. Loomkatsete andmed on ebapiisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsenta. Teises ja kolmandas trimestris kasutatuna võib hüdroklorotiasiid, tulenevalt farmakoloogilisest toimemehhanismist, häirida loote-platsenta perfusiooni ning kutsuda esile loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaaluhäiret ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegse turse, rasedusaegse hüpertensiooni või pre-eklampsia korral, kuna on oht vereplasma mahu vähenemiseks ja platsenta hüpoperfusiooniks, kasulik toime haiguse kulule puudub.

Essentsiaalse hüpertensiooniga rasedatel naistel ei tohi hüdroklorotiasiidi kasutada, välja arvatud harvadel juhtudel kui muu ravi ei ole võimalik.

### Imetamine

#### Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Puudub info Sartens Plus'i kasutamise kohta imetamise ajal, seetõttu ei ole Sartens Plus'i kasutamine soovitatav ning imetamise ajal tuleks eelistada tõestatud ohutusprofiiliga alternatiivset ravi, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamise puhul.

#### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikeses koguses rinnapiima. Tiasiidide suured annused, mis kutsuvad esile intensiivse diureesi, võivad vähendada rinnapiima teket. Sartens Plus'i kasutamist imetamisperioodil ei soovitata. Kui Sartens Plus'i kasutatakse imetamisperioodil, peab annus olema nii väike kui võimalik.



#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb auto juhtimisel või masinaid käsitsedes meeles pidada, et antihüpertensiivse raviga võib aeg-ajalt esineda pööratud tunnet või uimasust, eriti ravi alustamisel või annuse suurendamisel.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa järgneva sagedusmääratluse kohaselt:

Väga sage:	≥ 1/10
Sage:	≥ 1/100 kuni < 1/10
Aeg-ajalt:	≥ 1/1000 kuni < 1/100
Harv:	≥ 1/10000 kuni < 1/1000
Väga harv:	≤ 1/10000
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Kliinilistes uuringutes losartaani kaaliumisoola ja hüdroklorotiasiidiga ei leitud nende ainete kombinatsioonile omaseid kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed piirduvad nendega, mis ilmnesid eelnevalt losartaani kaaliumisoola ja/või hüdroklorotiasiidiga.

Essentsiaalse hüpertensiooni kontrollitud kliinilistes uuringutes oli pööratud tunne ainus selle ravimiga seotud kõrvaltoime, mille esinemissagedus patsientidel, keda raviti losartaani ja hüdroklorotiasiidiga, oli vähemalt 1% suurem kui platseebot saanud patsientidel.

Lisaks nendele toimetele on ravimil turuletulekujärgselt kirjeldatud veel järgmisi kõrvaltoimeid:

##### *Maksa ja sapiteede häired*

Harv: hepatiit.

##### *Uuringud*

Harv: hüperkaleemia, ALAT aktiivsuse tõus.

Teised kõrvaltoimed, mida on täheldatud eraldi üksikomponentidel ning mis võivad olla losartaankaaliumi/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni võimalikud kõrvaltoimed, on järgmised.

#### Losartaan

##### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Aeg-ajalt: aneemia, Henochi-Schönleini purpur, ekhümoos, hemolüüs.

Teadmata: trombotsütopeenia.

##### *Südame häired*

Aeg-ajalt: hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, rinnakuvalu, stenokardia, II astme AV-blokaad, tserebrovaskulaarsed häired, müokardiinfarkt, südamepekslemine, südame rütmihäired (kodade virvendus, siinusbradükardia, tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste virvendus).

##### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Aeg-ajalt: vertiigo, tinnitus.

##### *Silma kahjustused*

Aeg-ajalt: hägune nägemine, põletus/kõrvetustunne silmas, konjunktiviit, nägemisteravuse langus.

##### *Seedetrakti häired*

Sage: kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, düspepsia.

Aeg-ajalt: kõhukinnisus, hambavalu, suukuivus, kõhupuhitus, gastriit, oksendamine.

Teadmata: pankreatiit.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage: astenia, väsimus, valu rindkeres.

Aeg-ajalt: näoturse, turse, palavik.

Teadmata: gripitaolised sümptomid, halb enesetunne.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Teadmata: maksatalitluse häired.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: ülitundlikkus (anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem, k.a kõri ja häälepilu turse, mis põhjustab hingamisteede obstruktsiooni, näo, huulte, neelu ja/või keele turse; mõnel neist patsientidest on varasemalt teatatud angioödeemist seoses teiste ravimite, k.a AKE-inhibiitorite manustamisega.

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Aeg-ajalt: anoreksia, podagra.

#### *Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*

Sage: lihaskramp, seljavalu, jalavalu, lihasvalu.

Aeg-ajalt: valu käsivarres, liigeseturse, põlvevalu, luu-lihase valu, õlavalu, jäikus, liigesevalu, artriit, puusavalu, fibromüalgia, lihasnõrkus.

Teadmata: rabdomüolüüs.

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: peavalu, pööratustunne.

Aeg-ajalt: närvilisus, paresteesiad, perifeerne neuropaatia, treemor, migreen, minestus.

Teadmata: düsgeusia.

#### *Psühhiaatrilised häired*

Sage: unetus.

Aeg-ajalt: ärevus, ärevushäire, paanikahäire, segasus, depressioon, ebanormaalsed unenäod, unehäired, unisus, mälu halvenemine.

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Sage: neerukahjustus, neerupuudulikkus.

Aeg-ajalt: noktuuria, sage urineerimine, kuseteede infektsioonid.

#### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*

Aeg-ajalt: libiido vähenemine, erektsioonihäired, impotentsus.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Sage: köha, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninakinnisus, sinusiit, siinuste häired.

Aeg-ajalt: ebamugavustunne neelus, farüingiit, larüingiit, hingeldus, bronhiit, ninaverejooks, riniit, hingamisteede ahenemine.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Aeg-ajalt: alopeetsia, dermatiit, nahakuivus, erüteem, nahaõhetus, valgustundlikkus, sügelus, lööve, urtikaaria, higistamine.

#### *Vaskulaarsed häired*

Aeg-ajalt: vaskuliit.

Teadmata: annusest sõltuvad ortostaasi häired.

#### *Uuringud*

Sage: hüperkaleemia, kerge hematokriti- ja hemoglobiinitaseme langus.

Aeg-ajalt: urea- ja kreatiniinitaseme vähene tõus seerumis.

Väga harv: maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiini taseme tõus.  
Teadmata: hüponatreemia.

### Hüdroklorotiasiid

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Aeg-ajalt: agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, purpur, trombotsütopeenia.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: anafülaktiline reaktsioon.

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Aeg-ajalt: anoreksia, hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia.

#### *Psühhiaatrilised häired*

Aeg-ajalt: unetus.

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: tsefalalgia.

#### *Silma kahjustused*

Aeg-ajalt: mööduv nägemise hägustumine, ksantopsia.

Teadmata: silma soonkesta efusioon, äge müoopia, sekundaarne suletudnurga glaukoom.

#### *Vaskulaarsed häired*

Aeg-ajalt: nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, naha vaskuliit).

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Aeg-ajalt: respiratoorne distress, sh pneumoniit ja kopsuturse.

#### *Seedetrakti häired*

Aeg-ajalt: süljenäärpõletik, spasmid, maoärritus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Aeg-ajalt: ikterus (intrahepaatiline kolestaas), pankreatiit.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Aeg-ajalt: valgustundlikkus, urtikaaria, toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Teadmata: naha erütematoosluupus.

#### *Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt: lihaskrambid.

#### *Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)*

Teadmata: mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom).

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Aeg-ajalt: glükosuuria, interstitsiaalne nefriit, neerutalitluse häire, neerupuudulikkus.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Aeg-ajalt: palavik, pööritustunne.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitte-melanoomne nahavähk: Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Sartens plus'i üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Sartens plus'i manustamine tuleb lõpetada ning patsienti hoolikalt jälgida. Kui ravim võeti sisse hiljuti, soovitatakse esile kutsuda oksendamise; samuti tuleb korrigeerida elektrolüütide tasakaaluhäired ning ravida ettenähtud viisil dehüdratsiooni, maksakoomat ja hüpotensiooni.

### Losartaan

Üleannustamise kohta inimestel on piiratud andmed. Üleannustamise kõige tõenäolisemad sümptomid on hüpotensioon ja tahhükardia; võib esineda parasümpaatilisest (vagaalsest) stimulatsioonist põhjustatud bradükardia. Hüpotensiooni tekkel tuleb rakendada toetavat ravi.

Losartaan ja tema aktiivne metaboliit ei ole hemodialüüsil eemaldatavad.

### Hüdroklorotiasiid

Sagedamini esinevad sümptomid on põhjustatud elektrolüütide väljaviimisest (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja liigsest diureesist tingitud organismi dehüdratsioonist. Kui patsiendile on manustatud ka südameglükosiide, võib hüpokaleemia süvendada südame rütmihäireid.

Ei ole teada, mil määral hüdroklorotiasiid on eemaldatav hemodialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA01.

### Losartaan-hüdroklorotiasiid

Sartens plus toimeainetel on tõendatud aditiivne vererõhku langetav toime, mis on tugevam kui kummalgi komponendil eraldi. Arvatavasti on tegemist üksikkomponentide teineteist täiendavate toimetega. Lisaks sellele tõstab hüdroklorotiasiid diureetilise toime tulemusena reniini aktiivsust vereplasmas, suurendab aldosterooni sekretsiooni, vähendab kaaliumi taset seerumis ning suurendab angiotensiin II taset. Losartaani manustamine blokeerib kõik füsioloogiliselt olulised angiotensiin II toimed ning aldosterooni pärssimise kaudu võib vähendada diureetikumiga seotud kaaliumi kadu.

Losartaanil on tõendatud kerge ja mööduv urikosuuriline toime. On näidatud, et hüdroklorotiasiid põhjustab tagasihoidlikku kusiha taseme suurenemist; losartaani ja hüdroklorotiasidi kombinatsioon leevendab diureetikumist tingitud hüperurikeemiat.

Sartens plus'i antihüpertensiivne toime püsib 24 tundi. Vähemalt aasta kestnud kliinilistes uuringutes püsis vererõhku langetav toime ravi jätkamisel. Sartens plus'i manustamisel ei olnud vaatamata olulisele vererõhu langusele kliiniliselt olulist toimet südame löögisagedusele. Kliinilistes uuringutes langes minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk keskmiselt kuni 13,2 mmHg pärast 12-nädalast ravi losartaaniga 50 mg/hüdroklorotiasiidiga 12,5 mg.

Sartens plus on tõhus vererõhu langetaja meestel ja naistel, mustanahalistel ja mitte-mustanahalistel, noorematel (<65-aastased) ja eakatel (≥65-aastased) patsientidel ning tõhus kõikides hüpertensiooni staadiumides.

### Losartaan

Losartaan on sünteetiline suukaudselt manustatav angiotensiin II retseptorite (tüüp AT<sub>1</sub>) antagonist. Tugev vasokonstriktor angiotensiin II on reniini-angiotensiini süsteemi tähtsaim aktiivne hormoon, millel on oluline osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II seondub kudedes (veresoonte silelihastes, neerupealistes, neerudes ja südames) leiduvate AT<sub>1</sub>-retseptoritega ja kutsub esile olulisi bioloogilisi toimeid, kaasa arvatud vasokonstriksiooni ja aldosterooni vabanemist. Samuti stimuleerib angiotensiin II silelihasrakkude proliferatsiooni. Losartaan blokeerib selektiivselt AT<sub>1</sub>-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.

Losartaanil ei ole agonistlikku toimet ning ta ei blokeeri teiste hormoonide retseptoreid ega ionkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis. Peale selle ei inhibeeri losartaan AKE't (kininaas II), ensüümi, mis lagundab bradükiniini. Seega ei tugevne bradükiniini poolt vahendatud soovimatud toimed.

Negatiivse tagasisidemehhanismi tõttu suureneb losartaani manustamise ajal reniini aktiivsus plasmas. Reniini aktiivsuse tõus põhjustab angiotensiin II hulga suurenemist plasmas. Kuid isegi see ei mõjuta losartaani antihüpertensiivset toimet ja plasma aldosterooni supressiooni; angiotensiin II retseptorite efektiivne blokaad säilib. Pärast losartaani ärajätmist vähenesid reniini aktiivsus plasmas ja angiotensiin II väärtused kolme päeva jooksul algväärtusteni.

Nii losartaanil kui tema aktiivsel põhimetaboliidil on palju suurem afiinsus AT<sub>1</sub>-kui AT<sub>2</sub>-retseptorite suhtes. Aktiivsel metaboliidil on losartaanist 10...40 korda suurem aktiivsus kehakaalu alusel.

Kõha esinemissageduse hindamiseks tehtud uuringus, kus võrreldi losartaaniga ja AKE-inhibiitoritega ravitavaid patsiente, oli kõha esinemissagedus losartaani ja hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidel sarnane ning oluliselt väiksem kui AKE-inhibiitoriga ravitud patsientidel. Lisaks oli 16 topeltpimedas kliinilises uuringus (kokku kaasatud 4131 patsienti) koondanalüüsis kõrvaltoimena teatatud kõha esinemissagedus losartaaniga ravitud patsientidel 3,1%, mis oli sarnane platseebot saanud patsientide omaga (2,6%) või hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidega (4,1%), samas oli esinemissagedus AKE-inhibiitorite puhul 8,8%.

Mittediabeetikutes hüpertensiivsetel proteiinuuriaga patsientidel vähendab losartaankaalium märkimisväärselt proteiinuuriat, albumiini ja IgG eritumist. Losartaan säilitab glomerulaarfiltratsiooni kiiruse ja vähendab filtratsioonifraktsiooni. Losartaan vähendab üldiselt seerumi kusihappe sisaldust (tavaliselt <0,4 mg/dl), mis püsib ravimi pikaajalisel kasutamisel.

Losartaan ei mõjuta vegetatiivseid reflekse ega plasma noradrenaliinisaldust pikemaajalisel kasutamisel.

Vasaku vatsakese puudulikkusega haigetel andsid losartaani 25 mg ja 50 mg annused positiivse hemodünaamilise ja neurohormonaalse efekti, mida iseloomustab südameindeksi suurenemine ja kopsuarteri kiilurõhu, süsteemse vaskulaarse resistentsuse, keskmise süsteemse arteriaalse rõhu ja südame löögisageduse vähenemine ning aldosterooni ja noradrenaliini tsirkuleeriva taseme alanemine. Hüpertensiooni teke oli nendel südamepuudulikkusega haigetel annusega seotud.

### Hüpertensiooni uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekitas kerge kuni mõõduka essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel losartaankaaliumi ööpäevane annus, manustatuna üks kord päevas, statistiliselt märkimisväärsed 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.

Ravi katkestamine losartaaniga hüpertensiivsetel patsientidel ei põhjustanud järsku tagasilöögi efekti. Vaatamata vererõhku langetavale toimele ei ole losartaanil kliiniliselt mõju südame löögisagedusele.

Losartaani toime on võrdselt efektiivne nii nais- kui meespatsientidele, nii noorematele (vanus <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, osalejatel oli EKG uuringul kindlaks tehtud vasaku vatsakese hüpertroofia.

Patsientidele manustati uuringus 50 mg losartaani üks kord ööpäevas või 50 mg atenoolooli üks kord ööpäevas. Kui eesmärgiks seatud vererõhku (<140/90 mmHg) ei õnnestunud saavutada, siis lisati kõigepealt hüdroklorotiasiidi (12,5 mg) ja edasise vajaduse korral võis tõsta losartaani või atenoolooli 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.

Esmane tulemusnäitaja oli südame-veresoonkonna haigestumus ja suremus, mida võrreldi südame-veresoonkonnaga seotud surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud esinemissageduse vähenemise põhjal. Mõlemas ravigrupis langes vererõhk olulisel määral ja samavõrra ning vererõhu sihtväärtused saavutati patsientidel sarnases proportsioonis. Võrreldes atenoolooliga vähendas losartaan esmase kombineeritud tulemusnäitaja riski 13% ( $p=0,021$ ; 95% usaldusvahemik 0,77...0,98). See oli peamiselt tingitud insuldi esinemissageduse vähenemisest. Losartaaniga ravimisel vähenes insuldi tekkerisk atenoolooliga võrreldes 25% ( $p=0,001$ ; 95% usaldusvahemik 0,63...0,89). Südame-veresoonkonna haigustest tingitud surmajuhtude ja müokardiinfarktide esinemissagedus ei erinenud oluliselt ravigruppide vahel.

### Reniin-angiotensiin-aldosteroodsüsteemi (RAAS) kaksikblokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südame- 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 suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiiaga 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 kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on tiasiidide rühma kuuluv diureetikum. Tiasiidide antihüpertensiivse toime mehhanism on teadmata. Need mõjutavad elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme neerutuubulites, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi ekskretsiooni ligikaudu võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi otsesel toimel väheneb vereplasma maht, tõuseb reniini aktiivsus vereplasmas, suureneb aldosterooni sekretsioon, millega kaasub naatriumi ja bikarbonaadi suurenenud kadu uuriniga ning kaaliumisisalduse vähenemine seerumis. Angiotensiin II vahendab reniini ja aldosterooni vahelist toimet ja seetõttu tiasiid-tüüpi diureetikumide koosmanustamist angiotensiin II retseptori antagonistiga võib seostada kaaliumi kaoga.

Suukaudse manustamise järgselt algab diurees 2 tunni jooksul, saavutab maksimumi 4 tunni pärast ning kestab ligikaudu 6...12 tundi; antihüpertensiivne toime kestab kuni 24 tundi.

### Mitte-melanoomne nahavähk.

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure koguanuse (kumulatiivne annus  $\geq 50\ 000$  mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

#### *Losartaan*

Pärast suukaudset manustamist imendub losartaan hästi ja läbib esmase maksapassaaži, mille käigus moodustuvad aktiivne metaboliit karboksüülhape ja teised inaktiivsed metaboliidid. Losartaani tablettide süsteemne bioaadavus on ligikaudu 33%. Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt 1 ja 3...4 tunni pärast. Ravimi manustamisel koos standardeiniga puudus toidul kliiniliselt oluline mõju losartaani plasmakontsentratsioonile.

### Jaotumine

#### *Losartaan*

Nii losartaan kui tema aktiivne metaboliit seonduvad  $\geq 99\%$  ulatuses vereplasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Losartaani jaotusruumala on 34 liitrit. Uuringud rottidega on näidanud, et losartaan läbib hematoentsefaalbarjääri halvasti või üldse mitte.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri ning eritub rinnapiima.

### Biotransformatsioon

#### *Losartaan*

Ligikaudu 14% intravenoosselt või suu kaudu manustatud losartaanist muudetakse aktiivseks metaboliidiks. Pärast  $^{14}\text{C}$ -ga märgistatud losartaankaaliumi suukaudset ja intravenoosset manustamist oli ringlevas veres mõõdetud radioaktiivsus peamiselt seotud losartaani ja selle aktiivse metaboliidiga.

Ligikaudu ühel protsendil uuritavatest toimus losartaani minimaalne konversioon aktiivseks metaboliidiks.

Lisaks aktiivsele metaboliidile moodustuvad ka inaktiivsed metaboliidid, sh kaks põhimetaboliiti, mis tekivad butüüli kõrvalahela hüdroksüülimisel, ja vähemoluline metaboliit, N-2 tetrasoolglükuroniid.

### Eritumine

#### *Losartaan*

Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi kliirens vereplasmas on vastavalt 600 ml/min ja 50 ml/min.

Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi renaalne kliirens on vastavalt 74 ml/min ja 26 ml/min.

Suukaudsel manustamisel eritub uriiniga muutumatul kujul ligikaudu 4% ja aktiivse metaboliidina 6% annusest. Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi farmakokineetika on lineaarsed kuni losartaankaaliumi suukaudse annuseni 200 mg.

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

Losartaan ja tema metaboliidid erituvad sapi ja uriiniga. Pärast <sup>14</sup>C-ga märgistatud losartaani suukaudset manustamist on ligikaudu 35% radioaktiivsust määratav uriinis ja 58% roojas.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiiresti neerude kaudu. 24 tunni jooksul vereplasmas mõõdetud kontsentratsiooni alusel oli poolväärtusaeg vereplasmas vahemikus 5,6...14,8 tundi.

Vähemalt 61% suukaudsest annusest eritub muutumatul kujul 24 tunni jooksul.

### Patsientide erirühmad

#### *Losartaan-hüdroklorotiasiid*

Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid vereplasmas ning hüdroklorotiasiidi imendumine ei erine oluliselt noorematel ja eakatel hüpertensiooniga patsientidel.

#### *Losartaan*

Kerge kuni mõõduka alkohoolse maksatsirroosiga patsientidele losartaani suu kaudu manustamisel oli losartaani ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas vastavalt 5 ja 1,7 korda kõrgem kui vabatahtlikel noortel meestel.

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et losartaani AUC jaapanlastest ja mitte-jaapanlastest tervetel meestel ei erine, kuid karboksüülhappemetaboliidi (E-3174) AUC on ilmselt erinev, olles jaapanlastel ligikaudu 1,5 korda kõrgem kui mittejaapanlastel. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole teada.

Losartaan ja tema aktiivne metaboliit ei ole hemodialüüsi abil organismist eemaldatavad.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse konventsionaalsetel uuringutel põhinevad prekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Losartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toksilist potentsiaali hinnati rottidel ja koertel suukaudsete korduvannuste manustamise toksilisuse uuringutes kestusega kuni 6 kuud, uuringutes täheldatud muutused olid seotud kasutatud kombinatsioonist ainult losartaaniga. Losartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamine põhjustas punaste vererakkude vähenemist (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit), seerumi urea-N tõusu, südame kaalu alanemist (histoloogilise korrelatsioonita) ja seedetrakti muutusi (limaskestast kahjustused, haavandid, erosioonid, hemorraagiad). Puuduvad tõendid teratogeense toime kohta losartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud ravi saanud küülikutel või rottidel. Fetotoksilisust rottidel, mida tõestas kerge liigsete



roiete esinemise suurenemine F1 põlvkonnas, leiti siis, kui emaseid rotte oli ravitud enne tiinust ja kogu tiinuse ajal. Nagu uuringutes ainult losartaaniga, leiti tiinetele rottidele losartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel hilise tiinuse ja/või imetamise ajal ebasoodsaid toimeid lootele ja vastsündinule, sh toksilisi toimeid neerudele ja lootesurma.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Maisitärklis  
Magneesiumstearaat  
Hüdroksüpropüülselluloos  
Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Kinoliinkollane (E104)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

HDPE pudel: 3 aastat  
Alu/alu blister: 5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Plastikpudel (HDPE) või blisterpakend (alumiiniumblistrid)

Blister  
Pakendi suurused: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 tabletti  
Haiglapakend 280 (10 x 28) tabletti

Plastikpudel  
Pakendi suurused: 30, 50, 100 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.  
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

G.L. Pharma Ges.m.b.H.  
Schlossplatz 1

8502 Lannach  
Austria

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

Sartens plus 50/12,5 mg: 567107  
Sartens plus 100/25 mg: 567007

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.12.2007  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

veebruar 2022