

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sartens 50 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Sartens 100 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### Sartens 50 mg, õhukese polümeerikattega tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi (vastab 45,76 mg losartaanile).

Tedaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat 53 mg.

#### Sartens 100 mg, õhukese polümeerikattega tablett

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

Tedaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat 106 mg.

INN. *Losartanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

#### Sartens 50 mg, õhukese polümeerikattega tablett

Valge ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, ühel küljel poolitusjoon ja teine külg on sile. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

#### Sartens 100 mg, õhukese polümeerikattega tablett

Valge ovaalne mõlemalt küljelt sile õhukese polümeerikattega tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel vanuses 6...18 eluaastat.

Neeruhaiguse ravi hüpertensiooni ja 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel, kellel on proteinuuria  $\geq 0,5$  g ööpäevas, osana hüpertensioonivastasest ravist (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi täiskasvanud patsientidel, kui ravi AKE-inhibiitoriga ei peeta sobivaks, näiteks kõha või vastunäidustuse tõttu. Südamepuudulikkusega patsiente, kes on stabiliseeritud AKE-inhibiitoriga, ei tohi üle viia ravile losartaaniga. Patsientide vasaku vatsakese väljutusfraktsioon peab olema  $\leq 40\%$ , nad peavad olema kliiniliselt stabiilsed ning saama kroonilise südamepuudulikkuse standardravi.

Insuldi riski vähendamine täiskasvanud 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 üks kord ööpäevas. Maksimaalne antihüpertensiivne toime saabub 3...6 nädalat pärast ravi algust. Mõnel juhul võib täiendavat kasu saada annuse suurendamisest 100 mg-ni üks kord ööpäevas (hommikul).

Sartens'it võib manustada koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, eriti koos diureetikumidega (nt hüdroklorotiasiidiga; vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Hüpertensiivsed 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kellel esineb proteinuuria $\geq 0,5$ g ööpäevas

Tavaline algannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Vererõhu väärtuse kohaselt võib pärast ühe kuu möödumist ravi algusest annust suurendada 100 mg-ni üks kord ööpäevas. Sartens'it võib manustada koos teiste hüpertensioonivastaste ravimitega (nt diureetikumid, kaltsiumikanali blokaatorid, alfa- või beetablokaatorid ja tsentraalselt toimivad ravimid; vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1) ning samuti koos insuliini ja teiste tavaliselt kasutatavate veresuhkru taset langetavate ravimitega (nt sulfonüüluuread, glitasoonid ja glükosidaasi inhibiitorid).

#### Südamepuudulikkus

Sartens'i 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 ööpäevas).

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

Tavaline algannus on 50 mg Sartens'it üks kord ööpäevas. Vererõhu vastuse alusel tuleb lisada hüdroklorotiasiidi väike annus ja/või suurendada Sartens'i annust 100 mg-ni üks kord ööpäevas.

#### *Patsientide erirühmad*

#### Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsiendid

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientide raviks (nt diureetikumide suurte annustega ravitavad patsiendid) tuleb algannusena manustada 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

#### Neerukahjustusega ja hemodialüüsi saavad patsiendid

Neerukahjustustega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustuse anamneesiga patsientide ravimisel tuleb mõelda väiksema annuse kasutamisele. Raske maksakahjustuse korral ravikogemused puuduvad. Seetõttu on losartaan vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Lapsed

##### *Kuni 6-aastased lapsed*

Ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 6 aastat ei ole tõestatud. Praeguseks olemasolev teave on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

##### *Lapsed ja noorukid vanuses 6...18 aastat*

Lastel kehakaaluga 20 kg kuni 50 kg, kes suudavad tablette alla neelata, on soovitatav annus 25 mg üks kord ööpäevas. Erandjuhtudel võib annust suurendada maksimaalse annuseni 50 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vastavalt vererõhu ravivastusele.

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

Losartaani ei soovitata kasutada lastel glomerulaarfiltratsiooni kiirusega  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.4).

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

#### Kasutamine eakatel

Patsientidel vanuses üle 75 aasta peab kaaluma ravi alustamist annusega 25 mg, kuid annuse kohandamine ei ole eakatel patsientidel tavaliselt vajalik.

#### Manustamisviis

Losartaani tabletid tuleb alla neelata koos klaasitäie veega. Sartens'it võib manustada koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõikudes 4.4 ja 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksakahjustus.
- Sartens'i kasutamine samaaegselt aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud patsientidele, kellel on diabeet või neerukahjustus (glomerulaarfiltratsiooni määr  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ; vt lõigud 4.5 ja 5.1).

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

#### Ülitundlikkus

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

#### Hüpotensioon ja elektrolüütide/vee tasakaalu häired

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga ja/või naatriumi vähesusega patsientidel (nt suurtes annustes diureetilise ravi, piiratud soolatarbimise, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu) tekib suurema tõenäosusega sümptomaatiline hüpotensioon, eriti esimese annuse manustamise ja annuse suurendamise järgselt. Need seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Sartens'iga või kasutada väiksemat algannust (vt lõik 4.2). See kehtib ka 6...18-aastaste laste kohta.

#### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Neerukahjustuse korral on diabeediga ja diabeedita haigetel elektrolüütide tasakaaluhäirete esinemine tavaline ning sellele tuleb tähelepanu pöörata. Nefropaatiaga 2. tüüpi diabeedihaigetel läbi viidud kliinilises uuringus oli hüperkaleemia esinemissagedus losartaani grupis suurem kui platseebo grupis (vt lõik 4.8 „Hüpertensioon ja 2. tüüpi diabeet koos neeruhaigusega – Uuringud“ ja „Turuletulekujärgne kogemus – Uuringud“). Seetõttu tuleb tähelepanelikult jälgida kaaliumi kontsentratsiooni vereplasmas nagu ka kreatiniini kliirensi väärtusi, eriti tähelepanelikult tuleb jälgida südamepuudulikkusega patsiente, kelle kreatiniini kliirens on 30...50 ml/min. Samaaegne ravi losartaani ning kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega või teiste ravimitega, mis suurendavad seerumi kaaliumisisaldust, ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Maksakahjustus

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosiga patsientidel losartaani kontsentratsioon vereplasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleks maksakahjustusega patsientide ravimisel kasutada väiksemaid annuseid. Raske maksakahjustusega patsientide ravikogemus losartaaniga puudub. Seetõttu ei tohi raske maksakahjustusega patsientidele losartaani manustada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2). Samuti ei soovitata losartaani maksakahjustusega lastele (vt lõik 4.2).

### Neerukahjustus

Reniini-angiotensiini süsteemi pärssimise tulemusel on tekkinud neerutalitluse häired, sh neerupuudulikkus (eriti patsientidel, kelle neerutalitlus sõltub reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemist, nt raskekujulise südamepuudulikkusega või olemasoleva neerutalitluse häirega patsiendid). Nagu ka teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru arteristenoosiga patsientidel suurenda uurea ja kreatiniini sisaldus seerumis.

Mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru arteristenoosiga patsientidel tuleb losartaani kasutada ettevaatusega.

### Kasutamine neerukahjustusega lastel

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

Ravi ajal losartaaniga peab regulaarselt jälgima neerutalitlust, sest see võib halveneda. See kehtib eriti siis, kui losartaani manustatakse teiste seisundite olemasolul (palavik, dehüdratsioon), mis halvendavad tõenäoliselt neerutalitlust.

On näidatud, et losartaani ja ACE-inhibiitorite samaaegne kasutamine halvendab neerutalitlust. Seetõttu samaaegset kasutamist ei soovitata.

### Neerusiirdamine

Äsja siirdatud neeruga patsientide puhul kogemus puudub.

### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt reniini-angiotensiinisüsteemi pärssivatele hüpertensioonivastastele ravimitele. Seetõttu ei ole losartaani kasutamine soovitatav.

### Südame isheemiatõbi ja tserebrovaskulaarne haigus

Nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiovaskulaarse ja tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

### Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkuse korral esineb neerukahjustusega või -kahjustuseta patsientidel – nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul – risk raske arteriaalse hüpotensiooni ning (sageli ägeda) neerupuudulikkuse tekkeks.

Südamepuudulikkusega ja kaasuva raske neerukahjustusega patsientidel, raske südamepuudulikkusega (NYHA IV klass) ning südamepuudulikkusega ja sümptomaatiliste eluohtlike südamearütmiatega patsientidel ei ole ravikogemus losartaaniga piisav. Seetõttu tuleb losartaani nendel patsientidel kasutada ettevaatusega. Losartaani kombinatsiooni beetablokaatoriga tuleb kasutada ettevaatlikult (vt lõik 5.1).

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

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

### Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon ei tohi seda ravimit võtta.

### Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi losartaaniga. Kui ravi jätkamine losartaaniga 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 losartaaniga kohe katkestada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nagu täheldatud angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite korral, on losartaan ja teised angiotensiini antagonistid vähem tõhusad vererõhu langetamisel musta rassi kuuluvate inimeste puhul, arvatavasti vähese reniinisaldusega seisundite sagedasema esinemise tõttu musta rassi kuulavas hüpertensiivses populatsioonis.

### 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.

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

Teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada losartaani hüpotensiivset toimet. Muud ravimid, mis indutseerivad hüpotensiooni, nagu tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen, amifostiin: samaaegne kasutamine koos nende ravimitega, mis langetavad vererõhku ravitoimena või kõrvaltoimena, võib suurendada hüpotensiooni riski.

Losartaan metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP)2C9 vahendusel aktiivseks karboksüülhappe metaboliidiks. Kliinilises uuringus leiti, et flukonasooli (CYP2C9 inhibiitor) toime väheneb aktiivse metaboliidi süsteemse saadavus ligikaudu 50%. Leiti, et losartaani ja rifampitsiini (metaboolsete ensüümide indutseerija) samaaegsel manustamisel vähenes aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas 40%. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata. Fluvastatiiniga (CYP2C9 nõrk inhibiitor) koosmanustamisel süsteemse saadavuse erinevusi ei leitud.

Nagu ka teiste angiotensiin II retseptorite blokaatorite puhul, võib samaaegsel kaaliumi säästvate diureetikumide (nt amiloriid, triamtereen, spironolaktoon), kaaliumisisaldust suurendavate ravimite (nt trimetoprimi sisaldavad ravimid, hepariin), kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Liitiumi ja AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud seerumi liitiumisisalduse ja liitiumi toksilisuse pöörduvat suurenemist. Väga harva on seda kirjeldatud ka angiotensiin II antagonistide puhul. Liitiumi ja losartaani samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb ravi ajal kontrollida seerumi liitiumisisaldust.

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 andmetel seostatakse reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi topeltblokaadi, mille korral kombineeritakse AKE-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).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Losartaani ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4). Raseduse 2. ja 3. trimestril on losartaan vastunäidustatud (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 AIIRA-ga, võivad selle ravimrühmaga seonduda sarnased riskid. Kui ravi jätkamine AIIRA-ga ei ole hädavajalik, 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 ravi AIIRA-ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerutalitluse langus, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon ja 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 tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Puudub teave losartaani kasutamise kohta imetamise ajal, mistõttu ei ole losartaani kasutamine soovitatav ning imetamise ajal tuleks eelistada tõestatud ohutusprofiiliga alternatiivset ravi, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamise puhul.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Antihüpertensiivse ravi ajal autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvestada aeg-ajalt tekkiva peeringluse või unisusega, eriti ravi alguses või annuse suurendamisel.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Losartaani on hinnatud kliinilistes uuringutes järgmiselt:

- kontrolliga kliinilises uuringus >3000 essentsiaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsiendil vanuses üle 18 aasta;
- kontrolliga kliinilises uuringus >177 hüpertensiivsel lapsel vanuses 6...16 aastat;
- kontrolliga kliinilises uuringus >9000 vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsel patsiendil vanuses 55...80 aastat (vt LIFE-uuring, lõik 5.1);
- kontrolliga kliinilises uuringus >7700 kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsiendil (vt ELITE I, ELITE II ja HEAAL-uuringud, lõik 5.1);
- kontrolliga kliinilises uuringus >1500 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsiendil vanuses üle 31 aasta, kelle oli proteiinuuria (vt RENAAL-uuring, lõik 5.1).

-

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. Kõrvaltoimete sagedused platseebokontrolliga kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete teatiste põhjal.**

Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete sagedused näidustuste kaupa				Muu
	Hüpertensioon	Vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsed patsiendid	Krooniline südamepuudulikkus	Hüpertensioon ja 2. tüüpi diabeet koos neeruhaigusega	Turuletuleku järgselt
Vere ja lümfisüsteemi häired					
Aneemia			sage		teadmata
Trombotsütopeenia					teadmata
Immuunsüsteemi häired					
Ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktilised reaktsioonid angioödeem <sup>1</sup> , vaskuliit <sup>2</sup>					harv
Psühhiaatrilised häired					
Depressioon					teadmata
Närvisüsteemi häired					
Pööratustunne	sage	sage	sage	sage	
Unisus	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				
Minestamine			harv		
Kodade virvendus			harv		
Vaskulaarsed häired					
(Ortostaatiline) hüpotensioon (k.a annus-sõltuvad ortostaatilised toimed) <sup>3</sup>	aeg-ajalt		sage	sage	
Tserebrovaskulaarsed haigusjuhud			harv		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
Düspnoe			aeg-ajalt		
Kõha			aeg-ajalt		teadmata
Seedetrakti häired					
Kõhuvalu	aeg-ajalt				
Kõhukinnisus	aeg-ajalt				
Kõhulahtisus			aeg-ajalt		teadmata
Iiveldus			aeg-ajalt		
Oksendamise			aeg-ajalt		

Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete sagedused näidustuste kaupa				Muu
	Hüpertensioon	Vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsed patsiendid	Krooniline südamepuudulikkus	Hüpertensioon ja 2. tüüpi diabeet koos neeruhaigusega	Turuletuleku järgselt
Maksa ja sapiteede häired					
Pankreatiit					teadmata
Hepatiit					selten
Maksatalitluse häired					teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
Urtikaaria			aeg-ajalt		teadmata
Sügelus			aeg-ajalt		teadmata
Lööve	aeg-ajalt		aeg-ajalt		teadmata
Valgustundlikkus					teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused					
Lihavalu					teadmata
Liigesvalu					teadmata
Rabdomüolüüs					teadmata
Neerude ja kuseteede häired					
Neerukahjustus			sage		
Neerupuudulikkus			sage		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					
Ereksioonihäire, impotentsus					teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					
Asteenia	aeg-ajalt	sage	aeg-ajalt	sage	
Väsimus	aeg-ajalt	sage	aeg-ajalt	sage	
Turse	aeg-ajalt				
Halb enesetunne					teadmata
Uuringud					
Hüperkaleemia	sage		aeg-ajalt <sup>4</sup>	sage <sup>5</sup>	
Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus <sup>6</sup>	harv				
Urea, kreatiniini ja kaaliumi sisalduse tõus seerumis			sage		
Hüponatreemia					teadmata
Hüpoglükeemia				sage	

<sup>1</sup> K.a kõri, häälepaelte, näo, huulte, neelu ja/või keele turse (mis põhjustab hingamisteede sulgust); mõnel neist patsientidest oli varem teatatud angioödeemist seoses teiste ravimitega, k.a AKE-inhibiitorid.

<sup>2</sup> K.a Henochi-Schönleini purpur.

<sup>3</sup> Eriti vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientidel, nt raske südamepuudulikkusega või diureetikumide suurte annustega ravitavad patsiendid.

<sup>4</sup> Sage patsientidel, kellele manustati 50 mg losartaani asemel 150 mg losartaani

<sup>5</sup> Kliinilises uuringus nefropaatiaga 2. tüüpi diabeediga uuritavatel tekkis hüperkaleemia (>5,5 mmol/l) 9,9% losartaaniga ravitud ja 3,4% platseebot saanud patsientidest

<sup>6</sup> Tavaliselt taandus pärast ravi lõpetamist

Järgnevad kõrvaltoimed tekkisid losartaaniga ravitud patsientidel sagedamini kui platseebot saanud patsientidel (sagedus teadmata): seljavalu, kuseteede infektsioon, gripilaadsed sümptomid.



Neerude ja kuseteede häired

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel on riskirühma patsientidel kirjeldatud neerutalitluse häireid, sh neerupuudulikkust; need neerutalitluse muutused võivad ravi lõpetamise järgselt olla pöörduvad (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Lastel täheldatud kõrvaltoimete profiil on ilmselt sarnane täiskasvanud patsientide omaga. Andmed laste kohta on piiratud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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**

#### Mürgistuse sümptomid

Üleannustamisest inimestel on vähe teavet. Üleannustamise kõige tõenäolisem kõrvaltoime on hüpotensioon ja tahhükardia. Võib tekkida bradükardia parasümpaatilise (vagaalse) stimulatsiooni tagajärjel.

#### Mürgistuse ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni korral tuleb alustada toetavat ravi.

Meetmed sõltuvad ravimi manustamise ajast ning sümptomite olemusest ja raskusest. Kõige tähtsam on vereringe stabiliseerimine. Suukaudse manustamise järgselt on näidustatud piisavas annuses aktiivsöe manustamine. Seejärel tuleb hoolikalt jälgida elulisi näitajaid ning neid vajadusel korrigeerida. Losartaan ja aktiivne metaboliit ei ole organismist eemaldatavad hemodialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Losartaan on sünteetiline suukaudselt manustatav angiotensiin II retseptorite (tüüp AT1) 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 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.

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'd (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 AT1- kui AT2-retseptorite suhtes. Aktiivsel metaboliidil on losartaanist 10...40 korda suurem aktiivsus kehakaalu alusel.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Hüpertensiooni uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kutsus losartaani üks kord päevas manustamine kerge ja mõõduka arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel esile süstoolse ja diastoolse vererõhu statistiliselt olulise languse. Mõõtes vererõhku 24 tundi ja 5...6 tundi pärast ravimi manustamist, ei esine suuri vererõhu väärtuste kõikumisi 24 tunni jooksul; säilis loomulik ööpäevane rütm. Vererõhu langus vahetult enne uut annust oli 70%...80% võrreldes 5...6 tundi pärast eelmise annuse manustamist täheldatud toimega.

Ravi katkestamine losartaaniga hüpertensiivsetel patsientidel ei põhjustanud järsku vererõhu tõusu (tagasilöögi efekt). Vaatamata märkimisväärsele vererõhku langetavale toimele ei ole losartaanil kliiniliselt olulist mõju südame löögisagedusele.

Losartaan on võrdselt efektiivne nii nais- kui meespatsientidel, nii noorematel (vanus kuni 65 a) kui vanematel hüpertensiooniga patsientidel.

#### LIFE-uuring

LIFE (*The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) uuring oli randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kolmekordne pimeuuring, millest võttis osa 9193 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55...80 eluaastat, kellel oli EKG uuringul kindlaks tehtud vasaku vatsakese hüpertroofia. Patsiendid randomiseeriti saama 50 mg losartaani või 50 mg atenoolooli üks kord ööpäevas. Kui vererõhu sihtväärtust ( $< 140/90$  mmHg) ei õnnestunud saavutada, siis lisati kõigepealt hüdroklorotiasiid (12,5 mg) ja edasise vajaduse korral võis suurendada losartaani või atenoolooli annust 100 mg-ni üks kord ööpäevas. Vererõhu sihtväärtuse saavutamiseks lisati vajaduse korral teisi antihüpertensiivseid ravimeid (välja arvatud AKE-inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid või beetablokaatorid).

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. Kahes grupis langes vererõhk olulisel määral ja samavõrra. Võrreldes atenoolooliga vähendas losartaan esmase kombineeritud tulemusnäitaja riski 13,0% ( $p=0,021$ , 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 müokardiinfarkti esinemissagedus ei erinenud oluliselt ravigruppide vahel.

#### Rass

LIFE-uuringu tulemuste põhjal esines losartaaniga ravitud mustanahalistel patsientidel kõrgem primaarne kombineeritud tulemusnäitaja, st kardiovaskulaarse sündmuse (nt südameinfarkti, kardiovaskulaarse surma) ja eriti insuldi risk võrreldes atenoolooliga ravitud mustanahaliste patsientidega. Seetõttu ei kehti LIFE-uuringus täheldatud losartaani võrdluses atenoolooliga saadud tulemused seoses kardiovaskulaarse haigestumuse/suremusega mustanahalistel patsientidel, kellel on tõusnud vererõhk ja vasaku vatsakese hüpertroofia.

#### RENAAL-uuring

RENAAL (*The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan* - Mitteinsuliinsõltuva diabeedi korral tulemusnäitajate vähenemine angiotensiin II retseptori antagonisti losartaaniga) oli ülemaailmne kontrollitud kliiniline uuring, milles osales 1513 proteiinuuriaga 2. tüüpi diabeedihaiget kaasuva hüpertensiooniga või ilma. 751 patsienti raviti losartaaniga.

Uuringu eesmärk oli lisaks losartaankaaliumi vererõhku langetavale toimele demonstreerida ka selle nefroprotektiivset toimet.

Proteinuuria ja seerumi kreatiniinisaldusega 1,3...3,0 mg/dl patsiendid randomiseeriti saama losartaani 50 mg üks kord ööpäevas, võimalusega annust suurendada vastavalt vererõhu väärtusele, või platseebot lisaks tavapärasele antihüpertensiivsele ravile, v.a AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid. Uurijad võisid uuringuravimi annust vastavalt vajadusele suurendada 100 mg-ni ööpäevas; 72% patsientidest kasutas enamuse ajast 100 mg ööpäevast annust. Mõlemas grupis võis vastavalt vajadusele lisada teisi antihüpertensiivseid ravimeid (diureetikumid, kaltsiumkanali blokaatorid, alfaja beetablokaatorid ning ka tsentraalselt toimivad ravimid). Patsiente jälgiti kuni 4,6 aastat (keskmiselt 3,4 aastat).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud: seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumise, lõppstaadiumis neerupuudulikkuse (vajadus dialüüsi või transplantatsiooni järele) või surma esinemine.

Tulemused näitasid, et ravi losartaaniga (327 juhtu) vähendas esmase kombineeritud tulemusnäitaja riski 16,1% ( $p=0,022$ ) võrreldes platseeboga (359 juhtu). Losartaani grupis vähenes risk oluliselt järgmiste esmase tulemusnäitaja üksikute ja kombineeritud komponentide osas: seerumi kreatiniinisalduse 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 kreatiniinisalduse kahekordistumise või lõppstaadiumis neerupuudulikkuse esinemise risk vähenes 21,0% ( $p=0,01$ ).

Üldine suremus kahes ravigrupis oluliselt ei erinenud. Selles uuringus oli losartaan üldiselt hästi talutav ning kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist esines sarnaselt platseebogrupiga.

#### *Uuring HEAAL*

Uuring HEAAL (*The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) oli üleilmne kontrolliga kliiniline uuring, milles osales 3834 südamepuudulikkusega (NYHA II...IV klass) patsienti vanuses 18...98 aastat, kes ei talunud ravi AKE-inhibiitoriga. Patsiendid juhuslikustati saama losartaani annuses 50 mg üks kord ööpäevas või losartaani annuses 150 mg lisaks tavapärasele ravile, mis ei sisaldanud AKE-inhibiitoreid.

Patsiente jälgiti 4 aastat (mediaan 4,7 aastat). Uuringu esmane liittulemusnäitaja hõlmas surma mis tahes põhjusel või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu.

Tulemused näitasid, et võrreldes losartaani annusega 50 mg vähendas ravi 150 mg losartaaniga esmase liittulemusnäitajaga patsientide arvu 10,1% (juhtude arv vastavalt 889 ja 828;  $p=0,027$ ; 95% usaldusvahemik 0,82...0,99). See oli tingitud peamiselt südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise vähenemisest. Võrreldes 50 mg losartaaniga, vähendas ravi 150 mg losartaaniga südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riski 13,5% ( $p=0,025$ ; 95% usaldusvahemik 0,76...0,98). Mis tahes põhjutel surmajuhude sagedus ravigruppide vahel oluliselt ei erinenud.

Neerukahjustus, hüpotensioon ja hüperkaleemia olid sagedasemad 150 mg grupis kui 50 mg grupis, kuid nende kõrvaltoimete tõttu ei olnud 150 mg grupis vaja oluliselt sagedamini ravi katkestada.

#### *Uuringud ELITE I ja ELITE II*

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.

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

Selles uuringus jälgiti 3152 südamepuudulikkusega patsienti (NYHA II...IV klass) peaaegu 2 aastat (keskmine jälgimisaeg 1,5 aastat), et hinnata, kas losartaan vähendab üldist suremust enam kui kaptopriil. Esmane tulemusnäitaja üldise suremuse 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.

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

Kahes suures randomiseeritud, kontrolliga 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 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 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 kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

#### Lapsed

##### Hüpertensioon lastel

Losartaani vererõhku langetav toime leidis kinnitust kliinilises uuringus, kus osales 177 hüpertensiooniga last vanuses 6...16 aastat, kehakaaluga >20 kg ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusega >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Patsientidele kehakaaluga 20...50 kg, manustati 2,5, 25 või 50 mg losartaani ööpäevas ning üle 50 kg kaaluvatele patsientidele manustati 5, 50 või 100 mg losartaani ööpäevas. Kolme nädala möödudes viis losartaani üks kord päevas manustamine minimaalse vererõhu annusest sõltuva languseni.

Üldiselt sõltus ravivastus annusest. 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 tõusus 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 sisalduva valgu/kreatiini suhe on  $\geq 0,3$ . Hüpertensiivsed patsiendid (vanuses 6...18 aastat) randomiseeriti saama ravi losartaani (n = 30) või amlodipiiniga (n = 30). Normotensiivsed patsiendid (vanuses 1...18 aastat) randomiseeriti saama ravi losartaaniga (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 losartaaniga ravitud patsientidel pärast 12-nädalast ravi proteiinuria algtasemega võrreldes statistiliselt olulisel määral, so 36%, platseebo-/amlodipiinigrupis suurenes proteiinuria 1% ( $p \leq 0,001$ ). Losartaaniga ravitud hüpertensiivsetel patsientidel vähenes proteiinuria võrreldes algtasemega statistiliselt olulisel määral (-41,5%; 95% usaldusvahemik (CI) -29,9; -51,1) *versus* +2,4% amlodipiini rühmas (95% usaldusvahemik (CI) -22,2; 14,1). Nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu langus oli suurem losartaani rühmas (-5,5/-3,8 mmHg) kui amlodipiini rühmas (-0,1/+0,8 mmHg). Normotensiivsetel lastel täheldati losartaani rühmas platseeboga võrreldes väikest vererõhu langust (-3,7/-3,4 mmHg). Märkimisväärset korrelatsiooni proteiinuria vähenemise ja vererõhu languse vahel ei täheldatud, kuid on võimalik, et osaliselt vähenes proteiinuria losartaanigrupis ka vererõhu languse tõttu. Pikaajalist mõju proteiinuria vähenemisele ei ole lastel uuritud.

Losartaani pikaajalist mõju proteiinuuriaga lastele hinnati kuni 3 aastat sama uuringu ohutuse avatud jätku-uuringus, millest olid kutsutud osa võtma kõik 12-nädalase baasuuringu läbinud uuritavad. Kokku liitus avatud jätkufaasiga 268 patsienti ja nad juhulikustati uuesti saama ravi losartaaniga (N=134) või enalapriiliga (N=134). 109 patsiendi jälgimisperiood oli  $\geq 3$  aastat (eelnevalt määratletud lõpp-punkt oli, kui  $\geq 100$  patsienti on jätku-uuringus läbinud 3-aastase jälgimisperioodi). Losartaani ja enalapriili annusevahemikud olid vastavalt uurija äranägemisele vastavalt 0,30...4,42 mg/kg ööpäevas ja 0,02...1,13 mg/kg ööpäevas. Enamikul patsientidest ei ületatud jätku-uuringus ööpäevaseid maksimumannuseid 50 mg  $< 50$  kg kehakaalu korral ja 100 mg  $> 50$  kg kehakaalu korral.

Kokkuvõtvalt nähtub ohutuse jätku-uuringu tulemustest, et losartaani taluti hästi ja losartaan vähendas proteiinuria püsivalt ilma märgatava muutuseta glomerulaarfiltratsiooni kiiruses 3 aasta jooksul. Normaalse vererõhuga patsientidel (n=205) oli enalapriili mõju proteiinuuriale arväärtusena suurem kui losartaanil (vastavalt -33,0% (95% CI: -47,2; -15,0) vs -6,6% (95% CI: -34,9; 6,8)), samuti glomerulaarfiltratsiooni kiirusele (vastavalt 9,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI:0,4; 18,4) vs -4,0 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95% CI:-13,1; 5,0)). Kõrge vererõhuga patsientidel (n=49) oli losartaani mõju proteiinuuriale arväärtusena suurem kui kui enalapriilil (-44,5% (95% CI:-64,8; -12,4) vs -39,5% (95% CI:-62,5; -2,2)), samuti glomerulaarfiltratsiooni kiirusele (18,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95% CI: 5,2; 32,5) vs -13,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95% CI:-27,3; 0,6)).

Losartaani ohutust ja efektiivsust 6-kuustel kuni 6-aastastel hüpertensiooniga lastel hinnati annusevahemiku avatud kliinilises uuringus. Kokku juhulikustati 101 patsienti saama üht kolmest erinevast avatud-märgistusega losartaani algannusest: väike annus 0,1 mg/kg ööpäevas (N=33), keskmine annus 0,3 mg/kg ööpäevas (N=34) või suur annus 0,7 mg/kg ööpäevas (N=34). Nendest 27 olid imikud, määratletud vanusevahemikuga 6...23 kuud. Uuringuravimi annust suurendati 3., 6., ja 9. nädalal nendel patsientidel, kes ei saavutanud vererõhu sihtväärtust ning kes veel ei kasutanud losartaani maksimaalset annust (1,4 mg/kg ööpäevas, kuid mitte üle 100 mg ööpäevas).

99-st uuringuravimit saanud patsiendist jätkas 90 (90,9%) patsienti jätku-uuringus kontrollvisiitidega iga 3 kuu järel. Ravi keskmine pikkus oli 264 päeva.

Kokkuvõtvalt oli vererõhu langus algväärtusega võrreldes kõikides ravigruppides sarnane (süstoolse vererõhu muutus algväärtusest 3. nädalaks oli väikese, keskmise ja suure annuse korral vastavalt -7,3, -7,6 ja -6,7 mmHg; diastoolse vererõhu langus algväärtusest 3. nädalaks oli väikese, keskmise ja suure annuse korral vastavalt -8,2, -5,1 ja -6,7 mmHg); erinevate annuste mõju süstoolsele ja diastoolsele vererõhule statistiliselt oluliselt ei erinenud. 6-kuused kuni 6-aastased hüpertensiivsed lapsed talusid pärast 12-nädalast ravi losartaani suurt annust (1,4 mg/kg) hästi. Üldine ohutusprofiil oli ravigruppide vahel võrreldav.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub losartaan hästi ja läbib esmase maksapassaaži, mille käigus moodustuvad aktiivne metaboliit karboksüülhape ja teised inaktiivsed metaboliidid. Losartaani tablettide süsteemne biosaadavus on ligikaudu 33%. Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt 1 ja 3...4 tunni pärast.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

Ligikaudu 14% intravenoosselt või suu kaudu manustatud losartaanist muudetakse aktiivseks metaboliidiks. Pärast  $^{14}\text{C}$ -ga märgistatud losartaankaaliumi suukaudset ja intravenooset 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.

### Eritumine

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 ligikaudu 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  $^{14}\text{C}$ -ga märgistatud losartaani suukaudset/intravenooset manustamist on ligikaudu 35%/43% radioaktiivsust määratav uriinis ja 58%/50% roojas.

### Patsientide erirühmad

Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas ei erine oluliselt eakatel ja noortel hüpertensiooniga patsientidel.

Hüpertensiooniga naistel oli losartaani kontsentratsioon vereplasmas kuni kaks korda kõrgem kui meestel, samal ajal kui tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas ei olnud meestel ja naistel erinev.

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

Losartaani kontsentratsioon vereplasmas ei ole muutunud patsientidel kreatiniini kliirensiga üle 10 ml/min. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes on hemodialüüsi saavatel patsientidel losartaani AUC ligikaudu 2 korda suurem.

Aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas ei ole muutunud neerukahjustusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel.

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

### Farmakokineetika lastel

Losartaani farmakokineetikat on uuritud 50 hüpertensiooniga lapsel vanuses >1 kuu kuni <6 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. Süsteemne saadavus imikutel/väikelastel oli suhteliselt suur.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Üldfarmakoloogilistes, genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali konventsionaalsetes uuringutes ei näidanud prekliinilised ohutusandmed mingit erilist ohtu inimestele. Korduvtoksilisuse uuringutes põhjustas losartaani manustamine erütrotsüütide parameetrite (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) langust, urea lämmastikutaseme tõusu seerumis ja mõnikord seerumi kreatiniini tõusu, südame kaalu vähenemist (ilma histoloogilise korrelaadita) ja gastrointestinaalseid muutusi (limaskesta kahjustused, haavandid, erosioonid, verejooksud). On näidatud, et losartaan, nagu teised ravimid, mis otseselt mõjutavad reniini-angiotensiini süsteemi, põhjustab kõrvaltoimeid loote hilises arengus, põhjustades loote surma ja väärarendeid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

aktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Maisitärklis  
Naatriumkroskarmelloos  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüdroksüpropüültselluloos  
Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

HDPE pudel: 3 aastat  
PVC/PE/PVDC/Alu blister: 5 aastat  
Kasutusele võetud plastikpudel (HDPE): 12 nädalat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

Plastikpudel (HDPE) või blisterpakend (/PVC/PE/PVDC alumiiniumblistrid)

Sartens 50 mg, 100 mg:  
blisterpakend 7, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 98 tabletiga  
plastikpudel 30, 50, 100 tabletiga  
haiglapakend 280 (10x28) tabletiga PVC/PE/PVdC blister

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

G.L.Pharma G.m.b.H.  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Sartens 50 mg: 576308  
Sartens 100 mg: 576108

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.03.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

veebruar 2022