

## 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, ühel küljel poolitusjoon ja teine külg märgistuseta, õhukese polümeerikattega tablett. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Sartens 100 mg, õhukese polümeerikattega tablett

Valge, ovaalne, märgistuseta 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 II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel esineb proteiinuuria enam kui 0,5 g päevas osana hüpertensioonivastasest ravist (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi (patsientidel vanuses  $\geq 60$  eluaasta), kui ravi AKE inhibiitoriga ei peeta sobivaks, näiteks kõha, või vastunäidustuse tõttu. Südamepuudulikkusega patsiente, kes on stabiliseeritud AKE-inhibiitoriga, ei tohi üle viia losartaanravile. Patsientide vasaku vatsakese väljutusfraktsioon peab olema  $\leq 40\%$ , nad peavad olema kliiniliselt stabiilsed ning saama kroonilise südamepuudulikkuse standardravi.

Insuldi riski vähendamine hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on EKG alusel dokumenteeritud vasaku vatsakese hüpertroofia (vt lõik 5.1 LIFE-uuring, rass).

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

#### Hüpertensioon

Tavaline alg- ja säilitusannus on 50 mg 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 II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel esineb proteiinuuria $\geq 0,5$ g päevas

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) tavalise 50 mg üks kord ööpäevas manustatava säilitusannuseni.

#### 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.

#### Eripopulatsioonid

##### Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsiendid

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientide raviks (nt suures annuses diureetikume saavad 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

Andmed losartaani efektiivsuse ja ohutuse kohta hüpertensiooni ravis lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat on vähesed (vt lõik 5.1). Üle ühe kuu vanuste hüpertensiooniga laste kohta on farmakokineetilisi andmeid vähe (vt lõik 5.2).

Patsientidel 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 korregeerida vastavalt vererõhu väärtustele.

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 vanuses kuni 6 aastat, sest antud vanuserühma kohta on andmed ebapiisavad.

Losartaani ei soovitata kasutada lastel glomerulaarfiltratsiooni kiirusega  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  vastavate 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 lõigus 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 laste kohta.

#### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Neerukahjustuse korral on diabeediga ja diabeedita haigetel elektrolüütide tasakaaluhäirete esinemine tavaline ning sellele tuleb tähelepanu pöörata. Nefropaatiaga II tüüpi diabeedihaigetel läbi viidud kliinilises uuringus oli hüperkaleemia esinemissagedus Sartens'i grupis suurem kui platseebo grupis (vt lõik 4.8 „Hüpertensioon ja II 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 ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega 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.

### Galaktoosi talumatus, laktaasi vaegus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

### 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).

### 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, triamteren, spironolaktoon), kaaliumitaset tõstvate ravimite (nt hepariin), kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel suurenda kaaliumisisaldus 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

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

Epidemioloogilised andmed seoses teratogeensuse riskiga pärast kokkupuudet AKE-inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril ei ole veenvad, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta 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 info Sartens'i kasutamise kohta imetamise ajal, mistõttu ei ole Sartens'i 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

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ( $\geq 1/10$ );

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ );

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ );

harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $1/1000$ );

väga harv ( $< 1/10000$ ),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Essentsiaalse hüpertensiooni kontrollitud kliinilistes uuringutes oli vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsetel patsientidel, kroonilise südamepuudulikkusega aga ka II tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel kõige sagedasem kõrvaltoime peeringlus.

### Hüpertensioon

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus losartaani kasutati essentsiaalse hüpertensiooni raviks, kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid.

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: peeringlus, vertiigo.

Aeg-ajalt: somnolentsus, peavalu, unehäired.

#### *Südame häired*

Aeg-ajalt: südamepekslemine, stenokardia.

### *Vaskulaarsed häired*

Aeg-ajalt: sümptomaatiline hüpotensioon (eriti vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientidel, nt raske südamepuudulikkusega või suurte diureetikumide annustega ravitavate patsientide puhul), annusest sõltuvad ortostaatilised toimed, lööve.

### *Seedetrakti häired*

Aeg-ajalt: kõhuvalu, kõhukinnisus.

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Aeg-ajalt: astenia, väsimus, tursed.

### Hüpertensiooni ja vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsiendid

Hüpertensiooni ja vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsientidel läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid.

### *Närvisüsteemi häired*

Sage: pearinglus.

### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Sage: vertiigo.

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage: astenia/väsimus.

### Krooniline südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsientidel läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid.

### *Närvisüsteemi häired*

Aeg-ajalt: pearinglus, peavalu.

Harv: paresteesia.

### *Südame häired*

Harv: minestus, kodade virvendus, tserebrovaskulaarne sündmus.

### *Vaskulaarsed häired*

Aeg-ajalt: hüpotensioon, k.a ortostaatiline hüpotensioon.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiimumi häired*

Aeg-ajalt: hingeldus.

### *Seedetrakti häired*

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine.

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Aeg-ajalt: urtikaaria, sügelus, lööve.

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Aeg-ajalt: astenia/väsimus.

### Hüpertensioon ja II tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

Proteinuuriaga II tüüpi diabeedihaigetel läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus (RENAAL uuring, vt lõik 5.1) olid losartaani puhul kirjeldatud kõige sagedasemad ravimiga seotud kõrvaltoimed järgmised.

*Närvisüsteemi häired*

Sage: peeringlus.

*Vaskulaarsed häired*

Sage: hüpotensioon.

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage: astenia, väsimus.

*Uuringud*

Sage: hüpoplükeemia, hüperkaleemia.

Järgmised kõrvaltoimed esinesid losartaaniga ravitud patsientidel sagedamini kui platseebot saanud patsientidel.

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

Teadmata: aneemia.

*Südame häired*

Teadmata: süngoop, südamepekslemine.

*Vaskulaarsed häired*

Teadmata: ortostaatiline hüpotensioon.

*Seedetrakti häired*

Teadmata: kõhulahtisus.

*Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Teadmata: seljavalu.

*Neerude ja kuseteede häired*

Teadmata: kuseteede infektsioonid.

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Teadmata: gripisarnased sümptomid.

Turuletulekujärgne kogemus

Müügiloa saamise järgselt on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

*Vere ja lümfisüsteemi häired*

Teadmata: aneemia, trombotsütopeenia.

*Immuunsüsteemi häired*

Hary: ülitundlikkus: anafülaktilised reaktsioonid, angioödem, sh kõri ja häälepaelte piirkonna turse koos hingamisteede obstruktsiooniga ja/või näo-, huulte-, neelu- ja/või keeleturse. Mõnedel neist patsientidest on angioödeemi esinenud ka varem seoses teiste ravimite, sh AKE inhibiitorite manustamisega, vaskuliit, sh Henochi-Schönleini purpur.

*Närvisüsteemi häired*

Teadmata: migreen.

*Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Teadmata: köha.



### *Seedetrakti häired*

Teadmata: kõhulahtisus.

### *Maksa ja sapiteede häired*

Harv: hepatiit.

Teadmata: maksafunktsiooni häired.

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Teadmata: urtikaaria, sügelus, lööve.

### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Teadmata: lihasvalu, liigesvalu.

### *Neerude häired*

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

### *Uuringud*

Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli losartaani tablettide manustamisega harva seotud standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. ALAT aktiivsuse suurenemine tekkis harva ja tavaliselt mõõdu pärast ravi katkestamist. Hüperkaleemiat (seerumi kaaliumisisaldus >5,5 mmol/l) esines hüpertensiooni kliinilistes uuringutes 1,5% haigetest. Nefropaatiaga II tüüpi diabeedihaigetel läbi viidud kliinilises uuringus tekkis hüperkaleemia (>5,5 mEq/l) 9,9% losartaani tablettidega ravitud ja 3,4% platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4, Elektrolüütide tasakaaluhäired).

Südamepuudulikkusega patsientidel läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus on kirjeldatud vere ureasisalduse, seerumi kreatiniini- ja kaaliumisisalduse suurenemist.

### Lapsed

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

### Mürgistuse sümptomid

Üleannustamisest inimestel ei ole teatatud. Üleannustamise raskusest sõltuvalt on kõige tõenäolisemad kõrvaltoimed hüpotensioon, tahhükardia, võimalikult bradükardia.

### Mürgistuse 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

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with Ramipril *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 II tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas II 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 II 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.

### 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 atenooli 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 atenooli 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 atenooliga 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 atenooliga 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 atenooliga ravitud mustanahaliste patsientidega. Seetõttu ei kehti LIFE-uuringus täheldatud losartaani võrdluses atenooliga 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 antagonistiga losartaaniga) oli ülemaailmne kontrollitud kliiniline uuring, milles osales 1513 proteiinuuriaga II tüüpi diabeedihaiget kaasuva hüpertensiooniga või ilma. 751 patsienti raviti losartaaniga.

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

Proteiinuria 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 platsebot 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.

#### 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 köha oluliselt väiksema esinemissageduse põhjal.

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

#### Lapsed

Sartens'i 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. Proteinuuria 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 proteinuuria algtasemega võrreldes statistiliselt olulisel määral, so 36%, platseebo-/amlodipiinigrupis suurenes proteinuuria 1% ( $p \leq 0,001$ ). Losartaaniga ravitud hüpertensiivsetel patsientidel vähenes proteinuuria 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 proteinuuria vähenemise ja vererõhu languse vahel ei täheldatud, kuid on võimalik, et osaliselt vähenes proteinuuria losartaanigrupis ka vererõhu languse tõttu. Pikaajalist mõju proteinuuria vähenemisele ei ole lastel uuritud.

## 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 bioaadavus 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 < 16 aastat pärast ligikaudu 0,54...0,77 mg/kg losartaani (keskmised annused) suukaudset manustamist üks kord päevas.

Tulemused näitasid, et losartaanist moodustub aktiivne metaboliit kõikides vanuserühmades.

Tulemused näitasid üldjoontes samasuguseid losartaani farmakokineetilisi parameetreid pärast suukaudset manustamist imikutele ja väikelastele, eelkooliealistele lastele, kooliealistele lastele ja noorukitele. Metaboliidi farmakokineetilised parameetrid erinesid vanuserühmade vahel rohkem.

Võrreldes eelkooliealisi lapsi noorukitega muutusid need erinevused statistiliselt oluliseks. 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 (limaskestast 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:

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Maisitärklis

Kroskarmelloosnaatrium

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Hüdroksüpropüültselluloos

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

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 Ges.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**

november 2016