

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lorista, 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lorista, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lorista, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg losartaankaaliumi, mis on ekvivalentne 11,4 mg losartaaniga.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg losartaankaaliumi, mis on ekvivalentne 22,9 mg losartaaniga.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi, mis on ekvivalentne 91,5 mg losartaaniga.

INN. *Losartanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat

Lorista 12,5 mg tablett sisaldab 13,7 mg laktoosmonohüdraati.

Lorista 25 mg tablett sisaldab 27,3 mg laktoosmonohüdraati.

Lorista 100 mg tablett sisaldab 109,3 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Lorista 12,5 mg: ovaalne, kumer, kollane, õhukese polümeerikattega tablett.

Lorista 25 mg: ovaalne, kumer, kollane, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon. Lorista 25 mg tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Lorista 100 mg: ovaalne, kumer, valge, 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 täiskasvanud 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 täiskasvanud patsientidel kui ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriga ei peeta sobivaks, näiteks köha, 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 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).

Losartaani võib manustada koos teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, eriti diureetikumidega (nt hüdroklorotiasiid) (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. Losartaani 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 vere glükoosisisaldust langetavate ravimitega (nt sulfonüüluuread, glitasoonid ja glükosidaasi inhibiitorid).

### Südamepuudulikkus

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

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

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

## *Patsientide erigrupid*

### Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsiendid:

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientide raviks (nt suures annuses diureetikume saavad patsiendid) tuleb kaaluda algannusena 25 mg manustamist üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

### Neerukahjustusega ja hemodialüüsi saavad patsiendid:

Neerukahjustusega 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

### 6 kuused kuni alla 6-aastased

Ohutust ja efektiivsust 6 kuu vanustel kuni alla 6-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### 6...18-aastased

Patsientide jaoks, kes suudavad tablette alla neelata, on soovitatav annus 25 mg üks kord ööpäevas, kehakaalu puhul  $> 20$  kg ja  $< 50$  kg. Erandjuhtudel võib annust suurendada maksimaalse annuseni 50 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb korrigeerida vastavalt vererõhu väärtustele.

Patsientidel kehakaaluga  $> 50$  kg on tavaline annus 50 mg üks kord ööpäevas. Erandjuhtudel võib annust suurendada 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 alla 6 eluaasta, kuna selle 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 ka lõik 4.4).

#### Eakad

Kuigi tuleb mõelda ravi alustamisele annusega 25 mg üle 75-aastaste patsientide raviks, ei ole annuse kohandamine tavaliselt eakate patsientide puhul vajalik.

#### Manustamisviis

Losartaani tabletid tuleb alla neelata klaasi veega.

Losartaani tabletid 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.
- Lorista samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

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

#### Ülitundlikkus

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

#### Hüpotensioon ja elektrolüütide/vee tasakaaluhäired

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 losartaaniga ravi alustamist või kasutada väiksemat algannust (vt lõik 4.2). See kehtib ka 6...18 aasta vanuste laste kohta.

#### Elektrolüütide tasakaaluhäired

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

Samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimite (nt trimetoprimi sisaldavad ravimid) kasutamine koos losartaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Maksakahjustus

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosihaigetel losartaani kontsentratsioon plasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleks maksakahjustusega haigete ravimisel kasutada väiksemaid annuseid. Puudub losartaanravi kasutamise kogemus raske maksakahjustuse korral. Seetõttu ei tohi raske maksakahjustusega patsientidele losartaani manustada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Losartaani ei soovitata maksakahjustusega lastele (vt lõik 4.2).

### Neerukahjustus

Reniin-angiotensiinsüsteemi inhibeerimise tulemusena on tekkinud neerufunktsiooni häired, sh neerupuudulikkus (eriti patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemist, nt raske südamepuudulikkusega või olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsiendid). Nagu ka teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenda urea sisaldus veres ja kreatiniini sisaldus seerumis. Ent need neerufunktsiooni muutused võivad olla ravi lõpetamise järgselt pöörduvad. Mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel tuleb losartaani kasutada ettevaatusega.

### *Neerukahjustusega lapsed*

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

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

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

### Neerusiirdamine

Puudub kogemus äsjase neerusiirdamise läbinud patsientidega.

### Primaarne hüperaldosteronism

Üldiselt ei vasta primaarse aldosteronismiga patsiendid antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole losartaani tablettide kasutamine soovitatav.

### Südame koronaartõbi 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 reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimite puhul - risk raske arteriaalse hüpotensiooni ning (sageli ägeda) neerukahjustuse tekkeks.

Südamepuudulikkusega ja kaasuva raske neerukahjustusega patsientidel, raske südamepuudulikkusega (NYHA IV klass) ning südamepuudulikkusega ja sümptomaatiliste eluohtlike südamearütmiatega patsientidel ei ole losartaanravi kasutamise kogemus 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

Lorista sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### Rasedus

Losartaanravi ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui losartaanravi jätkamist peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil on sobiv raseduse ajal kasutamiseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi losartaaniga kohe katkestada ja vajaduse korral 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, kui mitte mustanahalistel, arvatavasti vähese reniinisaldusega seisundite sagedasema esinemise tõttu musta rassi kuulavas hüpertensiivses populatsioonis.

#### Reniiin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

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

Teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada losartaani hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos ainetega, mis võivad indutseerida hüpotensiooni kõrvaltoimena (nagu tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen ja, amifostiin), 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 ekspositsioon ligikaudu 50%. Leiti, et losartaani ja rifampitsiini (metaboolsete ensüümide indutseeria) samaaegsel manustamisel vähenes aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon 40 %. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata. Fluvastatiiniga (CYP2C9 nõrk inhibiitor) koosmanustamisel ekspositsiooni erinevusi ei leitud.

Nagu ka teiste angiotensiin II retseptorite blokaatorite puhul, võib samaaegsel kaaliumi säästvate diureetikumide (nt amiloriid, triameteren, spironolaktoon), kaaliumitaset tõstvate ravimite (nt hepariin, trimetoprimi sisaldavad ravimid), kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel suurened 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 eelnevalt halvenenud neerufunktsiooniga patsientide puhul. Sellist kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi alustamist ja perioodiliselt ka hiljem.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või

aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (kaasa arvatud äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

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

AKE inhibiitorite kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiline tõestusmaterjal teratogeensuse riski tekke osas lõplik; kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori inhibiitoritega (AIIRA-d), võivad selle ravimite klassi jaoks eksisteerida sarnased riskid. Kui ravi jätkamine AIIRA-ga on tingimata vajalik, peaksid rasedust planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile selliste ravimitega, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi losartaaniga koheselt lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AIIRA-de kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt inimesel põhjustada fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdrarnion, koljuluude luustumise peetumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui losartaani on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, soovitakse ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud losartaani, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

##### Imetamine

Kuna puudub informatsioon losartaani kasutamise kohta imetamise ajal, ei ole losartaani kasutamine soovitatav ja eelistatud on üleminek alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamise ohutusprofiil on tõestatud rinnaga toitmise ajal, eriti vastsündinute või enneaegsete imikute imetamisel.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb autojuhtimisel ja masinatega töötamisel arvestada sellega, et hüpertensioonivastase raviga (eriti ravi alustamisel või annuse suurendamisel) võib mõnikord kaasneda peeringlus või uimasus.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Losartaani on hinnatud kliinilistes uuringutes järgnevalt:

- kontrollitud kliinilises uuringus > 3000-l essentsiaalse hüpertensiooniga 18-aastastel ja vanematel täiskasvanud patsientidel,
- kontrollitud kliinilises uuringus 177-l hüpertensiivsel pediatrilisel patsiendil vanuses 6 kuni 16 eluaastat,
- kontrollitud kliinilises uuringus > 9000-l hüpertensiivsetel vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsientidel vanuses 55 kuni 80 eluaastat (LIFE uuring, vt lõik 5.1),
- kontrollitud kliinilises uuringus > 7700-l kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsiendil (ELITE I, ELITE II ja HEAAL uuringud, vt lõik 5.1),
- kontrollitud kliinilises uuringus > 1500-l proteiinuuriaga II tüüpi diabeediga patsiendil vanuses alates 31 eluaastat (RENAAL uuring, vt lõik 5.1).

Nendes kliinilistes uuringutes oli kõige sagedasem kõrvaltoime peeringlus.

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 esinemissagedus, tuvastatud platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest**

Kõrvaltoime	Esinemissagedus				Teised
	Hüper-tensioon	Vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsed patsiendid	Krooniline südamepuudulikkus	Hüpertensioon ja II tüüpi diabeet koos neeruhaigusega	Turuletulekujärgne kogemus
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>					
aneemia			sage		teadmata
trombotsütopeenia					teadmata
<b>Immuunsüsteemi häired</b>					
ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktilised reaktsioonid, angioödem* ja vaskuliit**					harv
<b>Psühhiaatrilised häired</b>					
depressioon					teadmata
<b>Närvisüsteemi häired</b>					
pearinglus	sage	sage	sage	sage	
somnolentsus	aeg-ajalt				
peavalu	aeg-ajalt		aeg-ajalt		
unehäired	aeg-ajalt				
paresteesia			harv		
migreen					teadmata
düsgeusia					teadmata
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>					
vertiigo	sage	sage			
tinnitus					teadmata
<b>Südame häired</b>					
südamepekslemine	aeg-ajalt				
stenokardia	aeg-ajalt				
minestus			harv		
kodade virvendus			harv		
tserebrovaskulaarne sündmus			harv		
<b>Vaskulaarsed häired</b>					
(ortostaatiline) hüpotensioon (sh annusest sõltuvad ortostaatilised toimed) <sup>  </sup>	aeg-ajalt		sage	sage	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>					
düsnoe			aeg-ajalt		
köha			aeg-ajalt		teadmata

<b>Seedetrakti häired</b>					
kõhuvalu	aeg-ajalt				
kõhukinnisus	aeg-ajalt				
kõhulahtisus			aeg-ajalt		teadmata
iiveldus			aeg-ajalt		
oksendamine			aeg-ajalt		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>					
pankreatiit					teadmata
hepatiit					harv
maksafunktsiooni häired					teadmata
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>					
urtikaaria			aeg-ajalt		teadmata
sügelus			aeg-ajalt		teadmata
lööve	aeg-ajalt		aeg-ajalt		teadmata
valgustundlikkus					teadmata
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>					
lihasvalu					teadmata
liigesvalu					teadmata
rabdomüolüüs					teadmata
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>					
neerukahjustus			sage		
neerupuudulikkus			sage		
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>					
erektiilne düsfunktsioon/ impotentsus					teadmata
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>					
asteenia	aeg-ajalt	sage	aeg-ajalt	sage	
väsimus	aeg-ajalt	sage	aeg-ajalt	sage	
tursed	aeg-ajalt				
halb enesetunne					teadmata
<b>Uuringud</b>					
hüperkaleemia	sage		aeg-ajalt <sup>†</sup>	sage <sup>‡</sup>	
tõusnud alaniinamiinotransferaasi tase (ALT) <sup>§</sup>	harv				
vere ureasisalduse, seerumi kreatiniini- ja kaaliumisisalduse tõus			sage		
hüponatreemia					teadmata
hüpoglükeemia				sage	

\* Sh kõri-, häälepaelte, näo-, huulte-, neelu- ja/või keeleturse (põhjustades hingamisteede obstruktsiooni). Mõnedel neist patsientidest on angioödeemi esinenud ka varem seoses teiste ravimite, sh AKE inhibiitorite manustamisega.

\*\* Sh Henochi-Schönleini purpur.

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

<sup>†</sup> Sage patsientide puhul, kes said 150 mg losartaani 50 mg losartaani asemel.

<sup>‡</sup> Nefropaatiaga II tüüpi diabeediga patsientidel läbiviidud kliinilises uuringus tekkis hüperkaleemia > 5.5 mmol/l 9,9 % losartaani tablettidega ravitud patsientidel ja 3,4 % platseeboga ravitud patsientidel.



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

#### *Neerude ja kuseteede häired*

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

#### Lapsed

Lastel täheldatud kõrvaltoimete profiil tundub olevat sarnane täiskasvanud patsientide omaga. Andmed lastepopulatsiooni 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.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

#### *Mürgistuse sümptomid*

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

#### *Mürgistuse ravi*

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkel tuleb rakendada toetavat ravi.

Meetmed sõltuvad ravimi manustamise ajast ning sümptomite olemusest ja raskusest. Kõige tähtsam on kardiovaskulaarse süsteemi stabiliseerimine. Suukaudse manustamise järgselt on näidustatud piisavas annuses aktiivsöe manustamine. Seejärel tuleb hoolikalt jälgida elulisi näitajaid ning neid vajadusel korrigeerida.

Losartaan ega tema aktiivne metaboliit ei ole organismist eemaldatavad hemodialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid

ATC-kood: C09CA01

Losartaan on sünteetiline suukaudselt manustatav angiotensiin II retseptorite (tüüp AT1) antagonist. Tugev vasokonstriktor angiotensiin II on reniin-angiotensiinsüsteemi 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

ioonkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis. Peale selle ei inhibeeri losartaan AKE't (kininaas II), ensüümi, mis lagundab bradükiniini. Seega ei tugevne bradükiniini poolt vahendatud soovimatud toimed.

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

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

### Hüpertensiooni uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kutsus losartaani üks kord ööpäevas manustamine kerge ja mõõduka essentsiaalse 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.

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

Losartaan on võrdselt efektiivne nii nais- kui meespatsientidel, nii noorematel (vanus alla 65 aasta) 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 uuringuga 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 kardiovaskulaarne haigestumus ja suremus, mida mõõdeti kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud esinemissageduse vähenemise järgi. Kahes grupis langes vererõhk märkimisväärselt sarnaste tasemeteni. Esmase kombineeritud tulemusnäitaja riski vähendas losartaan 13,0% ( $p=0,021$ , 95% usaldusvahemik 0,77...0,98) võrreldes atenooliga. See oli peamiselt tingitud insuldi esinemissageduse vähenemisest. Losartaani manustamisel vähenes insuldi tekkerisk 25% võrreldes atenooliga ( $p=0,001$ , 95% usaldusvahemik 0,63...0,89). Kardiovaskulaarse surma ja müokardiinfarkti esinemissagedus ei olnud oluliselt erinev ravigruppide vahel.

### *Rass*

LIFE-uuringu tulemuste põhjal esines losartaaniga ravitud mustanahalistel patsientidel kõrgem primaarne kombineeritud tulemusnäitaja, st kardiovaskulaarse sündmuse (st 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* - Mitteinisuliinsõltuva diabeedi korral tulemusnäitajate vähenemine angiotensiin II retseptori antagonistiga losartaaniga) oli ülemaailmne kontrollitud kliiniline uuring, milles osales 1513 proteiinuuriaga II tüüpi diabeediga haiget kaasuva hüpertensiooniga või ilma. 751 patsienti raviti losartaaniga. Uuringu eesmärk oli lisaks losartaankaaliumi vererõhku langetavale toimele demonstreerida ka selle nefroprotektiivset toimet.

Proteiinuuria ja seerumi kreatiniinisaldusega 1,3...3,9 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 ACE 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, alfa- ja 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 ülemaailmselt läbi viidud kontrollitud kliiniline uuring, kus osales 3834 südamepuudulikkusega (NYHA II...IV klass) patsienti vanuses 18...98 aastat, kes ei talunud ACE inhibiitorravi. Patsiendid randomiseeriti saama losartaani annuses 50 mg üks kord ööpäevas või losartaani annuses 150 mg lisaks tavapärasele ravile, mis ei sisaldanud ACE inhibiitoreid.

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

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

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

Selles uuringus 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-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-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 ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

#### Lapsed

##### *Laste hüpertensioon*

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

Üldiselt esines annusest sõltuv vastus. Annuse-vastuse suhe muutus eriti nähtavaks väikese annuse

rühmas võrreldes keskmise annuse rühmaga (I etapp:  $-6,2$  mmHg vs.  $-11,65$  mmHg), kuid see oli väiksem võrreldes keskmise annuse rühma suure annuse rühmaga (I etapp:  $-11,65$  mmHg vs.  $-12,21$  mmHg). 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.  $5,38$  mmHg 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 all mõeldakse olukorda, kus uriinis sisalduvate valkude/kreatiini suhe on  $\geq 0,3$ . Hüpertensiivsed patsiendid (vanuses  $6 \dots 18$  aastat) randomiseeriti saama losartaani ( $n = 30$ ) või amlodipiini ( $n = 30$ ). Normotensiivsed patsiendid (vanuses  $1 \dots 18$  aastat) randomiseeriti saama losartaani ( $n = 122$ ) või platseebot ( $n = 124$ ). Losartaani manustati annuses  $0,7 \dots 1,4$  mg/kg (kuni maksimaalse annuseni  $100$  mg ööpäevas). Amlodipiini manustati annuses  $0,05 \dots 0,2$  mg/kg (kuni maksimaalse annuseni  $5$  mg ööpäevas).

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

Losartaani pikaajalist mõju proteiinuuriaga lastele uuriti kuni  $3$  aastat sama uuringu ohutuse avatud jätkufaasis, kuhu kutsuti osalema kõiki patsiente, kes olid lõpetanud 12-nädalase põhiuuringu. Kokku liitus avatud jätkufaasiga  $268$  patsienti ja nad randomiseeriti uuesti saama losartaani ( $N=134$ ) või enalapriili ( $N=134$ ) ning  $109$  patsiendi jälgimisperiood oli  $\geq 3$  aastat (ette määratletud lõpp-punkt, kus jätkufaasis on  $\geq 100$  patsienti läbinud 3-aastase jälgimisperioodi). Losartaani ja enalapriili annusevahemikud olid uurija vabal valikul annusevahemikus vastavalt  $0,30 \dots 4,42$  mg/kg ööpäevas ja  $0,02 \dots 1,13$  mg/kg ööpäevas. Uuringu jätkufaasis ei ületanud enamus patsiente maksimaalset ööpäevast annust  $50$  mg  $< 50$  kg kehakaalu korral ja  $100$  mg  $> 50$  kg korral.

Kokkuvõttes näitavad ohutuse jätkufaasi tulemused, et losartaani taluti hästi ja see viis proteiinuria püsiva vähenemieni ilma märgatava muutuseta glomerulaarfiltratsiooni kiiruses  $3$  aasta jooksul. Normaalse vererõhuga patsientidel ( $n=205$ ) oli enalapriilil võrreldes losartaaniga arvuliselt suurem mõju proteiinuuriale ( $-33,0\%$  ( $95\%$  CI  $-47,2; -15,0$ ) vs  $-16,6\%$  ( $95\%$  CI  $-34,9; 6,8$ )) ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusele ( $9,4$  ml/min/ $1,73m^2$  ( $95\%$  CI  $0,4; 18,4$ ) vs  $-4,0$  ml/min/ $1,73m^2$  ( $95\%$  CI  $-13,1; 5,0$ )). Kõrge vererõhuga patsientidel ( $n=49$ ) oli losartaanil arvuliselt suurem mõju proteiinuuriale ( $-44,5\%$  ( $95\%$  CI  $-64,8; -12,4$ ) vs  $-39,5\%$  ( $95\%$  CI  $-62,5; -2,2$ )) ja glomerulaarfiltratsiooni kiirusele ( $18,9$  ml/min/ $1,73m^2$  ( $95\%$  CI  $5,2; 32,5$ ) vs  $-13,4$  ml/min/ $1,73m^2$  ( $95\%$  CI  $-27,3; 0,6$ )).

Losartaani ohutuse ja efektiivsuse uurimiseks  $6$ -kuustel kuni  $6$ -aastastel hüpertensiooniga lastel viidi läbi avatud, annusevahemikuga kliiniline uuring. Kokku randomiseeriti  $101$  patsienti ühele 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 laiendatud uuringus, käies visiitidel iga 3 kuu järel. Ravi keskmine pikkus oli 264 päeva.

Kokkuvõttes oli vererõhu langus ravi 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); statistiliselt olulist annusest sõltuvalt toimet diastoolsele ja süstoolsele vererõhule ei täheldatud.

Suures annuses losartaani (1,4 mg/kg) talusid 6-kuused kuni 6-aastased hüpertensiivsed lapsed pärast 12-nädalast ravi üldiselt 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 inaktiivsed metaboliidid. Losartaani tablettide süsteemne biosaadavus on ligikaudu 33%. Losartaani ja aktiivse metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt 1 ja 3...4 tunni pärast.

### Jaotumine

Nii losartaan kui 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. Suukaudse ja intravenoosse  $^{14}\text{C}$ -ga märgistatud losartaankaaliumi manustamise järgselt leiti tsirkuleeriva plasma radioaktiivsus peamiselt losartaanil ja aktiivsel metaboliidil. Ligikaudu ühel protsendil uuritavatest toimus losartaani minimaalne konversioon aktiivseks metaboliidiks. Lisaks aktiivsele metaboliidile moodustuvad ka inaktiivsed metaboliidid

### Eritumine

Losartaani ja aktiivse metaboliidi plasma kliirens on vastavalt 600 ml/min ja 50 ml/min. Losartaani ja 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 aktiivse metaboliidi farmakokineetika on lineaarne kuni 200 mg losartaankaaliumi suukaudse annusega.

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

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

### Patsientide erirühmad

Losartaani ja aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioonid ei erine oluliselt eakatel ja noortel hüpertensiooniga patsientidel.

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

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

Losartaani plasmakontsentratsioon 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 plasmakontsentratsioon ei ole muutunud neerukahjustusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel.

Losartaan ja aktiivne metaboliit ei ole hemodialüüsi abil organismist eemaldatavad.

#### Farmakokineetika lastel

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

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Üldfarmakoloogilise, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet 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 reniin-angiotensiin süsteemi, põhjustab kõrvaltoimeid loote hilises arengus, põhjustades loote surma ja vääramendeid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Sellaktoos (laktoosmonohüdraat ja tselluloosi pulber)

Preželatiniseeritud maisitärklis

Maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Lorista 12,5 mg; 25 mg

*Tableti kate:*

Hüpromelloos

Talk

Propüleenglükool  
Titaandioksiid (E171)  
Kinoliinkollane (E104)

#### Lorista 100 mg

*Tableti kate:*

Hüpromelloos  
Talk  
Propüleenglükool  
Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

*Polüetüleenist (HDPE) tabletipurk avamist tuvastada võimaldava polüpropüleenist (PP) korgiga:*

Lorista 12,5 mg: pärast esmast avamist tuleb ravim ära kasutada 250 päeva jooksul.

Lorista 100 mg: pärast esmast avamist tuleb ravim ära kasutada 100 päeva jooksul.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Blister (läbipaistva fooliumiga PVC/PVDC blister, mille katteks alumiiniumfoolium; karp)

Lorista 12,5 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Lorista 25 mg: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Lorista 100 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüetüleenist (HDPE, valge) tabletipurk avamist tuvastada võimaldava polüpropüleenist (PP) korgiga.

Lorista 12,5 mg: 250 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Lorista 100 mg: 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia



## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Lorista 12,5 mg: 544707

Lorista 25 mg: 544807

Lorista 100 mg: 544607

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.04.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.06.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2021