

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Losartan Accord 100 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi, mis vastab 91,7 mg losartaanile.

INN. *Losartanum*

Abiaine:

104 mg laktoosi õhukese polümeerikattega tablettis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged kuni tuhmvalged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille üks külg on sile ja teisele küljele on pressitud „100“.

## 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, kellele 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) inhibiitoritega ei peeta sobivaks, näiteks kõha, või vastunäidustuse tõttu. Südamepuudulikkusega patsiente, kes on stabiliseeritud AKE inhibiitoritega, 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 täiskasvanud 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 alustamist. Mõnel juhul võib täiendavat kasu saada annuse suurendamisest 100 mg-ni üks kord ööpäevas (hommikul).

Losartaani tablette võib manustada koos teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, eriti diureetikumidega, nt hüdroklorotiasiid (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Hüpertensiivsed II tüüpi diabeediga patsiendid, kellele esineb proteiinuuria  $\geq 0,5$  g päevas

Tavaline algannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Vererõhu väärtuse põhjal võib pärast ühe kuu möödumist ravi algusest annust suurendada 100 mg-ni üks kord ööpäevas. Losartaani tablette 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 glükoosisaldust langetavate ravimitega (nt sulfonüüluuread, glitasonid ja glükosidaasi inhibiitorid).

#### Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsientide losartaani tavaline algannus on 12,5 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb tavaliselt suurendada üks kord nädalas (nt 12,5 mg ööpäevas, 25 mg ööpäevas, 50 mg ööpäevas, 100 mg ööpäevas, kuni maksimaalse annuseni 150 mg üks kord ööpäevas) vastavalt patsiendi taluvusele.

#### Insuldi riski vähendamine hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on EKG alusel dokumenteeritud vasaku vatsakese hüperroofia

Tavaline algannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Vererõhu väärtuste alusel tuleb lisada väikeses annuses hüdroklorotiasiid ja/või suurendada losartaani annust 100 mg-ni üks kord ööpäevas.

#### *Patsientide erigrupid*

#### Kasutamine vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientidel

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

#### Kasutamine neerukahjustusega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel

Neerukahjustustega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole esialgne annuse kohandamine vajalik.

#### Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Maksakahjustuse anamneesiga patsientide ravimisel tuleb mõelda väiksema annuse kasutamisele. Raske maksakahjustuse korral ravikogemused puuduvad. Seetõttu on losartaani kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (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 neelata, on soovitatav annus 25 mg üks kord ööpäevas kehakaalu puhul >20 kg kuni <50 kg. Erandjuhtudel võib annust suurendada maksimaalselt 50 mg-ni üks kord ööpäevas. Annust tuleb korrigeerida vastavalt vererõhuväärtustele.

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

Losartaani ei soovitata kasutada alla 6 aasta vanustel lastel, sest selle vanuserühma kohta on saadud vähe andmeid.

Losartaani ei soovitata kasutada lastel glomerulaarfiltratsiooni kiirusega < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vastavate andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.4).

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

#### Kasutamine eakatel

Kuigi üle 75-aastastel patsientidel tuleb kaaluda ravi alustamist annusega 25 mg, ei ole annuse kohandamine eakate patsientide puhul tavaliselt vajalik.

### **Manustamisviis**

Losartaani tabletid tuleb tervelt alla neelata koos klaasitäie veega.

Losartaani tablette võib manustada koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõikudes 4.4 ja 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Raske maksakahjustus.

Losartan Accord'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate toodetega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GRF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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/vedeliku tasakaalu häired

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga ja/või naatriumi vähesusega patsientidel (nt suurtes annustes diureetilise ravi, piiratud soolatarbimise, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu) võib tekkida 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-aastaste laste kohta.

#### Elektrolüütide tasakaaluhäired

Neerukahjustuse korral esineb diabeediga ja diabeedita haigetel elektrolüütide tasakaaluhäireid sageli ning neile tuleb tähelepanu pöörata. Nefropaatiaga II tüüpi diabeedihagetel läbi viidud kliinilises uuringus oli hüperkaleemia esinemissagedus losartaani kasutamisel suurem kui platseeborühmas (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb tähelepanelikult jälgida kaaliumi plasmakontsentratsiooni ning ka kreatiniini kliirensi väärtusi, eriti südamepuudulikkusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30...50 ml/min.

Samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste vereseerumis kaaliumi sisaldust suurendada võivate ravimite (nt trimetoprimi sisaldavad ravimid) kasutamine koos losartaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Maksakahjustus

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosihagetel losartaani kontsentratsioon plasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleks maksakahjustusega haigete ravimisel kasutada väiksemaid annuseid (vt lõik 4.2). 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-angiotensiini süsteemi inhibeerimise tulemusena on tekkinud neerufunktsiooni häired, sh neerupuudulikkus (eriti patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemist, nt raske südamepuudulikkuse või olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsiendid). Nagu ka teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru arteri stenoosiga patsientidel suurenda urea sisaldus veres ja kreatiniini sisaldus seerumis; need neerufunktsiooni muutused võivad olla ravi lõpetamise järgselt

pöörduvad. Mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ühe neeru arteri stenoosiga 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).

Neerufunktsiooni tuleb ravi ajal losartaaniga regulaarselt jälgida, sest see võib halveneda. See kehtib eriti siis, kui losartaani manustatakse teiste seisundite (palavik, dehüdratsioon) esinemise korral, 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 hiljuti neerusiirdamise läbi teinud patsientidega.

#### Primaarne hüperaldosteronism

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

#### Koronaartõbi ja tserebrovaskulaarne haigus

Nagu kõikide 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.

Südamepuudulikkuse ja kaasuva raske neerukahjustusega patsientidel, raske südamepuudulikkusega (NYHA IV klass) ning südamepuudulikkuse ja sümptomaatiliste eluohtlike südame rütmihäiretega patsientidel pole losartaanravi kasutamise kogemus piisav. Seetõttu tuleb losartaani nendel patsientidel kasutada ettevaatusega. Losartaani kombinatsioonis beetablokaatoriga tuleb kasutada ettevaatlikult (vt lõik 5.1).

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

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

#### Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Rasedus

Losartaanravi ei tohi alustada raseduse ajal. 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 otsekohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nagu on täheldatud angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul, on losartaan ja teised angiotensiini antagonistid vähem efektiivsed vererõhu langetamisel musta rassi kuuluvate inimeste puhul, kui mitte mustanahalistel, arvatavasti vähesel reniinisaldusega seisundite sagedasema esinemise tõttu musta rassi kuulavas hüpertensiivses populatsioonis.

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

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite 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 blokaatorite või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid 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 muude ravimitega, mille kõrvaltoimeks võib olla hüpotensioon (näiteks tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen ja amifostiin), võivad suurendada hüpotensiooni tekkimise 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 indutseerija) 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, triamtereen, spironolaktoon), kaaliumitaset tõstvate ravimite (nt hepariin, trimetoprimi sisaldavad ravimid), kaaliumipreparaatide 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. Samaaegsel angiotensiin II antagonistide või diureetikumide ja MSPVA-de kasutamisel võib suurened neerufunktsiooni halvenemise, sealhulgas võimaliku ägeda neerupuudulikkuse ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemise risk, eriti olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsientidel. Sellist kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatlikult eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimist pärast samaaegse 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 blokaatorite või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes ühe RAAS toimeaine kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

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

##### Rasedus

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

Epidemioloogilised andmed ei näita teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril, siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Kuigi puuduvad

kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori inhibiitoritega (AIIRAd), võivad ka selle ravimite klassi puhul esineda sarnased riskid. Kui AIIRA-ravi jätkamist ei peeta äärmiselt vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi losartaaniga otsekohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et kokkupuude AIIRA raviga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnion, aeglustunud kolju luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui kokkupuude losartaaniga on toimunud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

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

### Imetamine

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Losartaani on kliinilistes uuringutes hinnatud järgmiselt:

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

Nendes kliinilistes uuringutes oli kõige sagedasem kõrvalnäht pearinglus.

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimete esinemissagedus**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	pearinglus	sage
	unisus, peavalu, unehäired	aeg-ajalt
Südame häired	palpitatsioonid, stenokardia	aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	sümptomatiline hüpotensioon (eeskätt intravaskulaarse veremahu vähenemisega patsientidel, nt raske südamepuudulikkusega või suurte diureetikumide annustega ravitavate	aeg-ajalt

	patsientide puhul), (ortostaatiline) hüpotensioon** (sh annusest sõltuvad ortostaatilised toimed), nahalööve	
Seedetrakti häired	kõhuvalu, kõhukinnisus	aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia, väsimus, tursed	aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi kahjustused	peapööritus	sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	aeg-ajalt
Uuringud	hüperkaleemia	sage
	alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*	harv

\* tavaliselt lahenes pärast ravi lõpetamist

### **Hüpertensiooni ja vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsiendid**

9193-I hüpertensiooni ja vasaku vatsakese hüpertroofiaga 55...80-aastasel patsiendil läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	pearinglus	sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	peapööritus	sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia/väsimus	sage

### **Krooniline südamepuudulikkus**

Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel läbi viidud kontrollitud kliinilistes uuringutes (vt uuringud ELITE I, ELITE II ja HEAAL, lõik 5.1) kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	pearinglus	sage
	peavalu	aeg-ajalt
	paresteesia	harv
Südame häired	sünkoop, kodade fibrillatsioon, tserebrovaskulaarne tüsistus	harv
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon, sh ortostaatiline hüpotensioon (kaasa arvatud annusega seotud ortostaatilised toimed)**	sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia	sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe, köha	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	urtikaaria, kihelus, lööve	aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia/väsimus	aeg-ajalt
Uuringud	uurea sisalduse suurenemine veres, kreatiniini ja kaaliumi sisalduse suurenemine seerumis	sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüperkaleemia	aeg-ajalt *
Neerude ja kuseteede häired	neerukahjustus neerupuudulikkus	sage

\* sage patsientidel, kes said 50 mg losartaani asemel 150 mg losartaani

### **Hüpertensioon ja II tüüpi diabeet koos neeruhaigusega**

1513-I proteiinuuriaga II tüüpi diabeediga vähemalt 31-aastaselt patsiendil läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus (RENAAL-uuring, vt lõik 5.1) olid losartaani puhul kirjeldatud kõige sagedasemad ravimiga seotud kõrvaltoimed järgmised:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	pearinglus	sage
Vaskulaarsed häired	(ortostaatiline) hüpotensioon (sh annusega seotud ortostaatilised toimed)**	sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia/väsimus	sage
Uuringud	hüpoglükeemia hüperkaleemia*	sage

\* Nefropaatiaga II tüüpi diabeedihaigetel läbi viidud kliinilises uuringus tekkis hüperkaleemia (> 5,5 mmol/l) 9,9% losartaani tablettidega ravitud ja 34% platseebot saanud patsientidest.

Järgmised kõrvaltoimed esinesid sagedamini losartaani saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia	teadmata
Südame häired	sünkoop, palpitatsioonid	teadmata
Vaskulaarsed häired	ortostaatiline hüpotensioon	teadmata
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	seljavalu	teadmata
Neerude ja kuseteede häired	kuseteede infektsioonid	teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	gripilaadsed sümptomid	teadmata

### **Turuletulekujärgne kogemus**

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia, trombotsütopeenia	teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	tinnitus	teadmata
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus: anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem, 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 Henoch-Schönleini purpur	harv
Närvisüsteemi häired	migreen, maitsetundlikkuse häired	teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	köha	teadmata
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, pankreatiit	teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	halb enesetunne	teadmata
Maksa ja sapiteede häired	hepatiit	harv
	maksafunktsiooni kõrvalekalded	teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	urtikaaria, kihelus, lööve, fotosensitiivsus	teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe	lihasvalu, liigesevalu, rabdomüolüüs	teadmata



kahjustused		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	erektsioonihäire/impotentsus	teadmata
Psühhiaatrilised häired	depressioon	teadmata
Uuringud	hüponatreemia	teadmata

\*\* Eriti intravaskulaarse defitsiidiga patsientidel, nt raske südamepuudulikkusega või suurte annustega diureetikumide ravi korral.

#### 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 laste kohta on piiratud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## 4.9 Üleannustamine

#### *Mürgistuse sümptomid*

Üleannustamise kohta inimestel on piiratud andmed. Üleannustamine avaldub kõige tõenäolisemalt hüpotensiooni ja tahhükardiana; bradükardia võiks esineda parasümpaatilise (n. vaguse) stimulatsiooni tõttu.

#### *Mürgistuse ravi*

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

Losartaan blokeerib selektiivselt AT<sub>1</sub>-retseptorid. *In vitro* ja *in vivo* blokeerivad losartaan ning losartaani farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit karboksüülhape (E-3174) kõik angiotensiin II füsioloogiliselt olulised toimed, hoolimata nende päritolust või sünteesimise teest.

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

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

Pärast losartaani ärajätmist vähenesid reniini aktiivsus plasmas ja angiotensiin II väärtused kolme päeva jooksul algväärtusteni.

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

### Hüpertensiooni uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kutsus losartaani üks kord päevas manustamine kerge ja mõõduka essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel esile süstoolse ja diastoolse vererõhu statistiliselt olulise languse. Vererõhu mõõtmise 24 tundi ja 5...6 tundi pärast ravimi manustamist näitas vererõhu langust 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 uuringul kindlaks tehtud vasaku vatsakese hüpertroofia. Patsiendid randomiseeriti saama 50 mg losartaani üks kord ööpäevas või 50 mg atenolooli 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 atenolooli 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 suurem risk esmase kombineeritud tulemusnäitaja, st kardiovaskulaarse sündmuse (nt südameinfarkti, kardiovaskulaarse surma) ja eriti insuldi tekkeks võrreldes atenooliga ravitud mustanahaliste patsientidega. Seetõttu ei kehti LIFE-uuringus losartaani ja atenolooli võrdlemisel saadud tulemused kardiovaskulaarse haigestumuse/suremuse kohta mustanahalistel patsientidel, kellel esineb hüpertensioon ja vasaku vatsakese hüpertroofia.

### RENAAL uuring

RENAAL (*The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) 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 väärtustele, või platseebot lisaks tavapärasele antihüpertensiivsele ravile, v.a AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid.

Urijad 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.

#### HEAAL uuring

HEAAL (*The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) oli kontrollitud kliiniline uuring, mis viidi läbi ülemaailmselt 3834-l südamepuudulikkusega (NYHA klass II...IV) patsiendil vanuses 18...98 aastat, kellel esines talumatus AKE inhibiitorravi suhtes. Patsiendid jaotati juhuvaliku alusel saama kas 50 mg või 150 mg losartaani üks kord ööpäevas, mis lisandus konventsionaalsele ravile, millest olid välja lülitatud AKE inhibiitorid.

Patsiente jälgiti rohkem kui 4 aastat (keskmiselt 4,7 aastat). Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kombineeritud tulemusnäitaja, mis hõlmas suremust igal põhjusel või hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu.

Tulemustest nähtus, et võrreldes 50 mg losartaaniga (889 juhtu) põhjustas ravi 150 mg losartaaniga (828 juhtu) esmase kombineeritud tulemusnäitajani jõudmise riski vähenemist 10,1% ( $p=0,027$ ; 95% usaldusintervall 0,82...0,99). See oli peamiselt tingitud südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhtude esinemissageduse vähenemisest. Võrreldes 50 mg losartaaniga vähendas ravi 150 mg losartaaniga riski hospitaliseerimiseks südamepuudulikkuse tõttu 13,5% võrra ( $p=0,025$ ; 95% usaldusintervall 0,76...0,98). Igal põhjusel surma esinemissagedus ei erinenud ravirühmades märkimisväärselt. 50 mg rühmaga võrreldes esines 150 mg rühmas sagedamini neerukahjustust, hüpotensiooni ja hüperkaleemiat, kuid need kõrvaltoimed ei põhjustanud oluliselt rohkem ravi katkestamisi kui 50 mg rühmas.

#### 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 seejärel 50 mg-ni üks kord ööpäevas) kaptopriiliga annuses 50 mg kolm korda päevas (algannust 12,5 mg suurendati 25 mg ja seejärel 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% kõikidest südamepuudulikkusega patsientidest), kes uuringu alguses kasutasid beetablokaatoreid.

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

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *Tel*misartan *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, ägedaneerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga 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

Losartaankaaliumi 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 päevas manustamine minimaalse vererõhu annusest sõltuva languseni.

Üldiselt oli ravivastus annusest sõltuv. Annuse-ravivastuse suhe ilmnes väga hästi 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 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, kus patsiendid randomiseeriti jätkama losartaani või platseebo kasutamist kolme ravinädala möödumisel. Vererõhu tõusu erinevus võrreldes platseeboga oli suurim keskmise annuse rühmas (6,70 mmHg keskmise annuse 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 pikaajalist efektiivsust 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...18 aastat) randomiseeriti saama losartaani (n = 30) või amlodipiini (n = 30). Normotensiivsed patsiendid (vanuses 1...18 aastat) randomiseeriti saama losartaani (n = 122) või platseebot (n = 124). Losartaani manustati annuses 0,7...1,4 mg/kg (kuni maksimaalse annuseni 100 mg ööpäevas). Amlodipiini manustati annuses 0,05...0,2 mg/kg (kuni maksimaalse annuseni 5 mg ööpäevas).

Üldiselt vähenes losartaani saanud patsientidel pärast 12-nädalast ravi 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 mm/Hg) võrreldes amlodipiinigrupiga (-0,1 / +0,8 mm/Hg). Normotensiivsetel lastel täheldati väikest vererõhu langust losartaanigrupis (-3,7 / -3,4 mm/Hg) 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 pikaajalisi toimeid proteiinuuriaga lastele uuriti kuni kolme aasta vältel sama uuringu ohutuse avatud jätku-uuringus, kuhu kutsuti osalema kõiki patsiente, kes olid lõpetanud 12-nädalase põhiuuringu. Avatud jätku-uuringusse registreeriti 268 patsienti, kes randomiseeriti saama losartaani (n = 134) või enalapriili (n = 134), ning 109 patsienti jälgiti  $\geq 3$  aasta (jätku-uuringus 3-aastase jälgimise lõpetanud  $\geq 100$  patsiendi eelnevalt määratletud lõpetamisaeg). Uuriija andis losartaani ja enalapriili vabal valikul annusevahemikus, mis oli vastavalt 0,30 kuni 4,42 mg/kg/päevas ja 0,02 kuni 1,13 mg/kg/päevas. Uuringu jätkufaasi ajal ei ületanud enamik patsiente maksimaalset ööpäevast annust 50 mg < 50 kg kehakaalu korral ja 100 mg > 50 kg korral.

Kokkuvõttes näitavad ohutuse jätku-uuringu tulemused, et losartaani taluti hästi ja ravi andis tulemuseks proteiinuria püsiva vähenemise ilma glomerulaarse filtratsioonikiiruse (GFR) märkimisväärse muutumiseta kolme aasta vältel. Normotensiivsetel patsientidel (n = 205) oli enalapriilil losartaaniga võrreldes arvuliselt suurem toime proteiinuuriale (-33,0% (95%CI -47,2;-15,0) vs -16,6% (95%CI -34,9; 6,8)) ja GFR-ile (9,4 (95%CI 0,4; 18,4) vs -4,0 (95%CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Hüpertensiivsetel patsientidel (n = 49) oli losartaanil arvuliselt suurem toime proteiinuuriale (-44,5% (95%CI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95%CI -62,5; -2,2)) ja GFR-ile (18,9 (95%CI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95%CI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

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 -0,1mg/kg ööpäevas (N=33), keskmine annus -0,3 mg/kg ööpäevas (N=34) või suur annus -0,7mg/kg ööpäevas (N=34). Nendest 27 olid imikud, määratletud vanusevahemikuga 6...23kuud. Uuringuravimi annust suurendati 3., 6. ja

9. nädalal nendel patsientidel, kes ei saavutanud vererõhu sihtväärtust ning kes veel ei kasutanud losartaani maksimaalset annust (1,4mg/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 siiski 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.  $^{14}\text{C}$ -märgistatud losartaankaaliumi suukaudse ja intravenoosse 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 losartaankaaliumi kuni 200 mg suukaudsete annuste puhul.

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

Losartaan ja metaboliidid erituvad sapi ja uriiniga. Pärast  $^{14}\text{C}$ -märgistatud losartaani suukaudset/intravenoosset manustamist inimesele 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 hüpertensiooniga meestel, samal ajal kui aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon ei olnud meestel ja naistel erinev.

Kerge ja keskmise raskusega alkohoolse maksatsirroosiga patsientidele losartaani suu kaudu manustamisel oli losartaani ja aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon vastavalt 5 ja 1,7 korda kõrgem kui vabatahtlikel noortel meestel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Losartaani plasmakontsentratsioon ei muutu patsientidel kreatiniini kliirensiga üle 10 ml/minutis. 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 päevas.

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes põhjustas losartaani manustamine erütrotsüütide parameetrite (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) langust, ureaalämmastiku sisalduse suurenemist seerumis ja mõnikord seerumi kreatiniinisalduse suurenemist, südame kaalu vähenemist (ilma histoloogilise korrelaadita) ja muutusi seedetraktis (limaskestast kahjustused, haavandid, erosioonid, verejooksud). On näidatud, et sarnaselt teiste otseselt reniin-angiotensiin süsteemi mõjutavate ravimitega kutsus losartaan esile kõrvaltoimeid loote hilises arengus, põhjustades loote surma ja väärarendeid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Laktoos  
Preželatiniseeritud maisitärklis  
Povidoon K-90 (E1201)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)  
Talk (E553b)  
Magneesiumstearaat (E572)

#### Tableti kate:

Hüproloos (E463)  
Hüpromelloos (E464)  
Polüetüleenglükool 400  
Titaandioksiid (E171)  
Talk (E553b)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

Blisterpakend: 3 aastat.

Pudel: 2 aastat.

Kõlblikusaeg pärast esmakordset avamist: 3 kuud

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Losartan Accord on pakendatud läbipaistvast 250 mikro polüvinüülkloriidkilest (PVC), 90-gsm polüvinülideenkloriidist (PVdC) ja siledast 25 mikro alumiiniumfooliumist blistrisse ning HDPE-pudelisse.

Pakendi suurused:

Blisterpakend: 21, 28, 30, 90 või 98 tabletti.

HDPE-pudel: 250, 500, või 1000 tabletti (ainult haiglas kasutamiseks).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

634809

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.06.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2020