

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lorista 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi, mis on ekvivaalne 45,8 mg losartaaniga.

INN. *Losartanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Lorista 50 mg tablett sisaldab 54,7 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Ümmargune, kumer, valge, kaldservadega, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

- Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel vanuses 6...18 eluaastat.
- Neeruhaiguse ravi hüpertensiooni ja II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel esineb proteinuuria 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 sobi 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 veresuhkru taset langetavate ravimitega (nt sulfonüüluurea, 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, 100 mg ööpäevas kuni maksimaalse annuseni 150 mg üks kord ööpäevas)..

### Hüpertensiivsete patsientide insuldi riski 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 algannusena manustada 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

#### Neerukahjustusega ja hemodialüüsi saavad patsiendid

Neerukahjustustega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### Maksakahjustusega patsiendid

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

### *Lapsed*

#### 6-kuused kuni alla 6-aastased

Ohutus ja efektiivsus 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, 20 kg kuni 50 kg kehakaalu puhul (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 alla 6-aastastel lastel, kuna antud vanuserühma kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmed ebapiisavad.

Losartaani ei soovitata kasutada lastel glomerulaarfiltratsiooni kiirusega  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vastavate andmete puudumise tõttu (vt ka 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 tablette võib manustada koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõikudes 4.4 ja 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksapuudulikkus.
- Lorista samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60ml/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/vee tasakaalu häired

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

#### Elektrolüütide tasakaalu häired

Neerukahjustuse korral on diabeediga ja diabeedita haigetel elektrolüütide tasakaaluhäirete esinemine tavaline ning sellele tuleb tähelepanu pöörata. Nefropaatiaga II tüüpi diabeedihagetel 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 kaaliumisisaldust 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. 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 reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemist, nt raskekujulise südamepuudulikkusega või olemasoleva neerufunktsiooni häirega

patsiendid). Nagu ka teiste reniini-angiotensiini-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 reniini-angiotensiini 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 reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul - risk raske arteriaalse hüpotensiooni ning (sageli ägeda) neerupuudulikkuse tekkeks.

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

#### 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, arvatavasti vähese reniinisaldusega seisundite sagedasema esinemise tõttu musta rassi kuulavas hüpertensiivses populatsioonis.

#### Reniin-angiotensiin-aldosteroon-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 järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### Abiained

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

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

Teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada losartaani hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos teiste ravimitega, mis võivad kõrvaltoimena indutseerida hüpotensiooni (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 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, triameteren, spironolaktoon), kaaliumi aset tõstvate ravimite (nt hepariin, trimetoprimi sisaldavad ravimid), kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel suurendada kaaliumisisaldust seerumis. Nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

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

Angiotensiin II antagonistide manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes ja mitteselektiivsed MSPVAd) võib väheneda antihüpertensiivne toime. Samaaegne angiotensiin II antagonistide või diureetikumide ja MSPVAd 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-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on võrreldes monoterapiaga seotud kõrvalnähtude (sh hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse ning ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega (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. Kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, peaksid rasestumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile selliste ravimitega, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt inimesel põhjustada fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdrarnion, koljuluude luustumise peetumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkust, hüpotensiooni, hüperkaleemiat) (vt lõik 5.3).

Kui AKE inhibiitoreid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, soovitatakse ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb pidevalt jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (vt 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 ja enneaegsete laste 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 kaasnedada pearinglus või uimasus.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Losartaani on kliinilistes uuringutes hinnatud järgmiselt:

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

Nendes kliinilistes uuringutes oli kõige sagedasem kõrvaltoime pearinglus.

- 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 Turuletuleku- järgne kogemus
	Hüper- tensioon	Vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsed patsiendid	Krooniline südame- puudulikkus	Hüpertensioon ja II tüüpi diabeet koos neeruhaigusega	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>					
aneemia			sage		teadmata
trombotsütopeenia					teadmata
<b>Immuunsüsteemi häired</b>					
ülitundlikkus- reaktsioonid, anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem* 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>					
südamepekslemin e	aeg-ajalt				
stenokardia	aeg-ajalt				
minestus			harv		
kodade virvendus			harv		
tserebrovaskulaar- ne 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>					
düspnoe			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>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>					
lihaskoe					teadmata
liigeskoe					teadmata
lihaskoe					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 alaniinaminotransferaasi (ALAT) tase §	harv				
vere urea sisalduse, seerumi kreatiniini ja kaaliumi sisalduse tõus			sage		
hüponatreemia					teadmata
hüpoplökeemia				sage	

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

\*\* Sh Henochi-Schönleini purpur.

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

† Sage patsientide puhul, kes said 150 mg losartaani 50 mg losartaani asemel.

‡ 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.

§ Tavaliselt lahenes pärast ravi lõpetamist.

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

#### Neerude ja kuseteede häired

Reniini-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.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.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 kardiovaskulaarsüsteemi stabiliseerimine. Suukaudse manustamise järgselt on näidustatud piisavas annuses aktiivsõe manustamine. Seejärel tuleb hoolikalt jälgida elulisi näitajaid ning neid vajadusel korrigeerida. Losartaan ja aktiivne metaboliit ei ole organismist eemaldatavad hemodialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Losartaan on sünteetiline suukaudselt manustatav angiotensiin II retseptorite (tüüp AT1) antagonist. Tugev vasokonstriktor angiotensiin II on reniini-angiotensiini süsteemi tähtsaim aktiivne hormoon, millel on oluline osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II seondub kudedes (veresoonte silelihastes, neerupealistes, neerudes ja südames) leiduvate AT1-retseptoritega ja kutsub 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 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 päevas manustamine kerge ja mõõduka arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel esile süstoolse ja diastoolse vererõhu statistiliselt olulise languse. Mõõtes vererõhku 24 tundi ja 5...6 tundi pärast ravimi manustamist, ei esine suuri vererõhu väärtuste kõikumisi 24 tunni jooksul; säilis loomulik ööpäevane rütm. Vererõhu langus vahetult enne uut annust oli 70...80% võrreldes 5...6 tundi pärast eelmise annuse manustamist täheldatud toimega.

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 a) kui vanematel hüpertensiooniga patsientidel.

## LIFE uuring

LIFE (*The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) uuring oli randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kolmekordne pimeuuring, millest võttis osa 9193 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55...80 eluaastat, kellel oli EKG uuringul kindlaks tehtud vasaku vatsakese hüpertroofia. Patsiendid randomiseeriti saama 50 mg losartaani või 50 mg 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 atenolooliga. See oli peamiselt tingitud insuldi esinemissageduse vähenemisest. Losartaani manustamisel vähenes insuldi tekkerisk 25% võrreldes atenolooliga ( $p=0,001$ , 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 atenolooliga ravitud mustanahaliste patsientidega. Seetõttu ei kehti LIFE-uuringus täheldatud losartaani võrdluses atenolooliga saadud tulemused seoses kardiovaskulaarse haigestumuse/suremusega mustanahalistel patsientidel, kellel on tõusnud vererõhk ja vasaku vatsakese hüpertroofia.

## RENAAL-uuring

RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan - Mitteinsuliinsõltuva diabeedi korral tulemusnäitajate vähenemine angiotensiin II retseptori antagonistiga losartaaniga) oli ülemaailmne kontrollitud kliiniline uuring, milles osales 1513 proteinuuriaga II tüüpi diabeedihaiget kaasuva hüpertensiooniga või ilma. 751 patsienti raviti losartaaniga. Uuringu eesmärk oli lisaks losartaankaaliumi vererõhku langetavale toimele demonstreerida ka selle nefroprotektiivset toimet.

Proteinuuria ja seerumi kreatiniinisaldusega 1,3...3,9 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 AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid.

Uurijad võisid uuringuravimi annust vastavalt vajadusele suurendada 100 mg-ni ööpäevas; 72% patsientidest kasutas enamuse ajast 100 mg ööpäevast annust. Mõlemas grupis võis vastavalt vajadusele lisada teisi antihüpertensiivseid ravimeid (diureetikumid, kaltsiumkanali blokaatorid, alfaja beetablokaatorid ning ka tsentraalselt toimivad ravimid). Patsiente jälgiti kuni 4,6 aastat (keskmiselt 3,4 aastat).

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

Tulemused näitasid, et ravi losartaaniga (327 juhtu) vähendas esmase kombineeritud tulemusnäitaja riski 16,1% ( $p=0,022$ ) võrreldes platseeboga (359 juhtu). Losartaani grupis vähenes risk oluliselt järgmiste esmase tulemusnäitaja üksikute ja kombineeritud komponentide osas: seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumise risk vähenes 25,3% ( $p=0,006$ ), lõppstaadiumis neerupuudulikkuse esinemise risk vähenes 28,6% ( $p=0,002$ ), lõppstaadiumis neerupuudulikkuse või surma esinemise risk vähenes 19,9% ( $p=0,009$ ), seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumise või lõppstaadiumis neerupuudulikkuse esinemise risk vähenes 21,0% ( $p=0,01$ ).

Üldine suremus kahes ravigrupis oluliselt ei erinenud.

Selles uuringus oli losartaan üldiselt hästi talutav ning kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist esines sarnaselt platseebogrupiga.

### Uuring HEAAL

Uuring HEAAL (*The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) oli ülemaailmselt läbi viidud kontrollitud kliiniline uuring, kus osales 3834 südamepuudulikkusega (NYHA II...IV klass) patsienti vanuses 18...98 aastat, kes ei talunud AKE inhibiitorravi. Patsiendid randomiseeriti saama losartaani annuses 50 mg üks kord ööpäevas või losartaani annuses 150 mg lisaks tavapärasele ravile, mis ei sisaldanud AKE 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 päevas (algannust 12,5 mg suurendati 25 mg ja 50 mg-ni üks kord ööpäevas) kaptopriiliga annuses 50 mg kolm korda päevas (algannust 12,5 mg suurendati 25 mg ja 50 mg-ni kolm korda ööpäevas). Selle prospektiivse uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine suremus.

Selles uuringus jälgiti 3152 südamepuudulikkusega patsienti (NYHA II...IV klass) peaaegu 2 aastat (keskmine jälgimisaeg 1,5 aastat), et hinnata, kas losartaan vähendab üldist suremust enam kui kaptopriil. Esmane tulemusnäitaja üldise suremuse osas ei näidanud losartaani ja kaptopriili vahel statistiliselt olulist erinevust.

Mõlemas võrdlusravimiga (mitte platseeboga) kontrollitud kliinilises uuringus südamepuudulikkusega patsientidel oli losartaani talutavus parem kui kaptopriilil, mida hinnati kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise ja kõha oluliselt väiksema esinemissageduse põhjal.

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

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET ehk *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* ja VA NEPHRON-D ehk *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-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 monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning 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 päevas 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 mm Hg). Väikseimad uuritud annused (2,5 mg ja 5 mg), mis vastavad keskmisele ööpäevasele annusele 0,07 mg/kg, ei taganud ühesugust vererõhku langetavat toimet.

Neid tulemusi kinnitati uuringu II etapis, kui patsiendid randomiseeriti jätkama losartaani või platseebo kasutamist kolme ravinädala möödumisel. Erinevus vererõhu tõususes 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. Proteiinuuria 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 proteiinuuria algtasemega võrreldes statistiliselt olulisel määral (36%), platseebo-/amlodipiinigrupis suurenes proteiinuuria 1% ( $p \leq 0,001$ ). Losartaani saanud hüpertensiivsetel patsientidel vähenes proteiinuuria 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 proteiinuuria vähenemise ja vererõhu languse vahel ei täheldatud, kuid on võimalik, et osaliselt vähenes proteiinuuria losartaanigrupis ka vererõhu languse tõttu.

Losartaani pikaajalist mõju proteiinuuriaga lastel uuriti kuni 3 aastat ühe uuringu avatud ja ohutusteemalises jätkufaasis, millest kõik patsiendid 12-nädalase alusuuringu lõpetamisel olid kutsutud osalema. Kokku liitus avatud jätkufaasiga 268 patsienti ja nad randomiseeriti uuesti losartaanile (N=134) või enalapriilile (N=134) ning 109 patsiendi jälgimisperiod oli  $\geq 3$  aastat (ette määratletud lõpp-punkt, kus jätkufaasis on  $\geq 100$  patsienti läbinud 3-aastase jälgimisperiodi). Losartaani ja enalapriili annusevahemikud olid, antuna uurija äranägemise järgi, vastavalt 0,30...4,42 mg/kg päevas ja 0,02...1,13 mg/kg päevas. Uuringu jätkufaasis enamuse patsientide puhul ei ületatud ööpäevaseid maksimumannuseid 50 mg <50 kg ja 100 mg >50 kg kehakaalu korral.

Kokkuvõttena näitavad ohutusteemalise jätkufaasi tulemused, et losartaani taluti hästi ja see viis püsivate vähenemisteni proteiinuurias ilma märgatava muutuseta glomerulaarfiltratsiooni kiiruses 3 aasta jooksul. Normaalse vererõhuga patsientidel (n=205) oli enalapriilil numbriliselt suurem mõju kui losartaanil 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<sup>2</sup> (95% CI 0,4; 18,4) vs -4,0 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95% CI -13,1; 5,0)). Kõrge vererõhuga patsientidel (n=49) oli losartaanil numbriliselt suurem mõju kui enalapriilil 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<sup>2</sup> (95% CI 5,2; 32,5) vs -13,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (95% CI -27,3; 0,6)).

Losartaani 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% intravenooselt 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 1% 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 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 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 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**

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Tsellaktoos (laktoosmonohüdraat ja,tselluloosipulber)

Preželatiniseeritud maisitärklis

Maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos

Räni, kolloidne veevaba

Magneesiumstearaat

*Tableti kate:*

Hüpromelloos

Talk

Propüleenglükool

Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

Blisterpakend (Al-foolium, PVC/PVDC-foolium): 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid, 28, 56 ja 84 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

402802

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.12.2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2012

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2021