

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lorista H, 50 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi, mis vastab 45,76 mg losartaanile ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Losartanum, hydrochlorothiazidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos 59,98 mg tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased, ovaalsed, mõõdukalt kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti mõõtmed on 6 mm x 12 mm (ovaalne kuju) ja paksus 3,8...4,7 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel losartaani või hüdroklorotiasiidi monoteeraapia ei anna küllaldast tulemust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Hüpertensioon

Losartaan ja hüdroklorotiasiid ei ole ette nähtud esmaseks raviks, vaid patsientidele, kellel ravi ainult losartaankaaliumi või hüdroklorotiasiidiga ei anna küllaldast tulemust.

Soovitav on üksikute komponentide (losartaani ja hüdroklorotiasiidi) annuse tiitrimine.

Kliinilise näidustuse korral võib kaaluda otsest üleminekut monoteeraapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele patsientidel, kellel ei ole saavutatud vererõhu piisavat langust.

Tavaline säilitusannus on üks Lorista H tablett (50 mg losartaani/12,5 mg HCTZ) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes ei allu piisavalt Lorista H annusele, võib annust suurendada ühe Lorista H 100/25 mg tabletini (100 mg losartaani/25 mg HCTZ) üks kord ööpäevas. Maksimaalne annus on üks Lorista H 100/25 mg tablett üks kord ööpäevas. Antihüpertensiivne toime saabub üldjuhul kolme kuni nelja nädala jooksul pärast ravi alustamist. Saadaval on Lorista H 100/12,5 mg tabletid (100 mg losartaani/12,5 mg HCTZ) patsientidele, kes on tiitritud annuseni 100 mg Lorista H, kuid vajavad täiendavat vererõhu kontrolli.

Kasutamine neerukahjustusega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Losartaani ja hüdroklorotiasiidi tablette ei soovitata kasutada hemodialüüsi saavate patsientide ravis.

Losartaani/HCTZ tablette ei tohi kasutada raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) haigete raviks (vt lõik 4.3).

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Lorista H on vastunäidustatud raske maksakahjustusega haigete raviks (vt lõik 4.3).

Kasutamine vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientidel

Vähenenud intravaskulaarne vedelikumaht ja/või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne losartaani/HCTZ tablettide manustamist.

Eakad

Eakatel ei ole annuse korrigeerimine tavaliselt vajalik.

Lapsed

Lastel ja noorukitel (< 18 aastased) kasutamise kogemus puudub. Seetõttu ei tohi losartaani/hüdroklorotiasiidi laste ja noorukite ravis kasutada.

Manustamisviis

Lorista H'd võib manustada samaaegselt teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Lorista H tabletid tuleb neelata alla koos klaasitäie veega.

Lorista H'd võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, sulfoonamiidi derivaatide (nt hüdroklorotiasiidi) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Raviresistentne hüpokaleemia või hüperkaltseemia.
- Raske maksakahjustus, kolestaas ja sapiteede obstruktiivsed haigused.
- Refraktaarne hüponatreemia.
- Sümptomaatiline hüperurikeemia/podagra.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske neerukahjustus (st kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Anuuria.
- Lorista H samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Losartaan

Angioödeem

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

Hüpotensioon ja vähenenud intravaskulaarne vedelikumaht

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga ja/või naatriumivaegusega patsientidel (nt suurtes annustes diureetilise ravi, piiratud soolatarbimise, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu) võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimese annuse manustamist. Need seisundid tuleb korrigeerida enne Lorista H tablettide manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Elektrolüütide tasakaaluhäired

Neerukahjustuse korral on diabeediga ja diabeedita haigetel elektrolüütide tasakaaluhäirete esinemine tavaline ja need tuleb korrigeerida. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida kaaliumikontsentratsiooni seerumis ja kreatiniini kliirensit. Eriti hoolikas tuleb olla südamepuudulikkusega patsientidel ja neil, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 30...50 ml/min.

Losartaani/hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine koos kaaliumi säästvate diureetikumidega ning kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Maksafunktsiooni häired

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosihagetel losartaani kontsentratsioon plasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleks kuni mõõduka maksakahjustusega haigete ravimisel Lorista H'd kasutada ettevaatusega. Puudub losartaani ravi kasutamise kogemus raske maksakahjustuse korral. Seetõttu on raske maksakahjustusega patsientidele Lorista H manustamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerufunktsiooni häired

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tulemusena on tekkinud neerufunktsiooni häired, sh neerupuudulikkus (eriti patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemist, nt raskekujulise südamepuudulikkuse või eelnevalt olemas olnud neerufunktsiooni häirega patsiendid).

Nagu ka teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenda uurea sisaldus veres ja kreatiniini sisaldus seerumis; need neerufunktsiooni muutused võivad olla ravi lõpetamise järgselt pöörduvad. Mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel tuleb losartaani kasutada ettevaatusega.

Neerusiirdamine

Hiljuti neerusiirdamise läbinud patsientide puhul kogemus puudub.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt reniini-angiotensiini süsteemi inhibeerivatele hüpertensioonivastastele ravimitele. Seetõttu ei ole Lorista H tablettide kasutamine soovitatav.

Koronaarhaigus ja aju veresoonekonna haigus

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ravimite kasutamisel, võib liigne vererõhu langus südame isheemiatõve või aju veresoonekonna haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

Südamepuudulikkus

Häirunud või normaalse neerutalitlusega südamepuudulikkusega patsientidel on, nagu teistegi reniini-angiotensiini süsteemi kaudu toimivate ravimite manustamisel, arteriaalse hüpotensiooni ja (sageli ägeda) neerupuudulikkuse tekkerisk.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, tuleb eriti ettevaatlik olla kasutamisel aordi- ja mitraalklapi stenoosi ning obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel.

Etnilised eripärad

Nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisel, on losartaan ja teised angiotensiini antagonistid mustanahalistel inimestel ilmselt väiksema tõhususega vererõhu langetajad kui mittemustanahalistel. Selle põhjuseks on ilmselt madala reniinitaseme suurem esinemissagedus mustanahaliste hüpertooniahaigete seas.

Rasedus

Ravi AIIRA'dega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui jätkuv AIIRA-ravi ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutus. Raseduse diagnoosimisel

tuleb ravi AIIRA'lega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

Hüdroklorotiasiid

Hüpotensioon ja vedeliku/elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu igasuguse antihüpertensiivse ravi korral, võib mõnedel patsientidel tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Haigeid tuleb jälgida vedeliku ja elektrolüütide tasakaaluhäirete kliiniliste nähtude tekke suhtes, sh vedelikumahu vähenemine, hüponatreemia, hüpokloreemiline alkaloos, hüpomagneseemia või hüpokaleemia, mis võivad ilmneda kõhulahtisuse või oksendamise korral. Nendel patsientidel tuleb perioodiliselt sobivate intervallide järel kontrollida elektrolüütide sisaldust seerumis. Tursetega patsientidel võib kuuma ilmaga tekkida lahjenduslik hüponatreemia.

Ainevahetus- ja endokriinsüsteemi häired

Tiasiidravi võib mõjutada glükoositolerantsust; seetõttu võib olla vajalik antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini annuste kohandamine (vt lõik 4.5). Tiasiidravi ajal võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga, põhjustades seetõttu kaltsiumi seerumitaseme mõõduka ja ajutise suurenemise. Märkimisväärne hüperkaltsiemia võib olla latentse hüperparatüreoidismi ilminguks.

Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimiseks rakendatavate testide läbiviimist.

Seoses tiasiidirühma diureetikumide kasutamisega võib tekkida ka kolesterooli ja triglütseriidide taseme suurenemine.

Teatud patsientidel võivad tiasiidid soodustada hüperurikeemia ja/või podagra teket. Kuna losartaan vähendab kusihappe sisaldust, siis losartaan kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga nõrgendab diureetikumi hüperurikeemilist toimet.

Maksakahjustus

Tiasiide tuleb ettevaatusega kasutada maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna see võib põhjustada intrahepaatilist kolestaasi ja vähimadki vedeliku ja elektrolüütide tasakaaluhäired võivad esile kutsuda maksakooma.

Lorista H on raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Tiasiidide kasutamisel võivad ülitundlikkusreaktsioonid tekkida nii haigetel, kellel on varem esinenud allergiat või bronhiaalastmat, kui ka neil, kellel varasem allergia anamneesis puudub. Tiasiidide kasutamise järgselt on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidide annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidide fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente informeerima võimalikest ennetusmeetmetest, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem olnud mitte-melanoomne nahavähk, peab ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia.

Lorista H 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

Losartaan

Rifampitsiin ja flukonasool vähendavad aktiivse metaboliidi sisaldust. Nende koostoimete kliinilisi tagajärgi ei ole hinnatud.

Sarnaselt teistele angiotensiin II või tema toimeid blokeerivatele ravimitele põhjustab ka losartaani samaaegne kasutamine koos kaaliumi säästvate diureetikumidega (spironolaktoon, triamteren, amiloriid), kaaliumi sisaldavate preparaatide või kaaliumi sisaldavate keedusoola asendajatega kaaliumi kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. Nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitav. Nagu ka teiste naatriumi eritumist mõjutavate ravimite puhul, võib väheneda liitiumi eritumine. Seetõttu tuleb liitiumisoolade samaaegsel manustamisel angiotensiini II retseptori antagonistidega hoolikalt jälgida seerumi liitiumitaset.

Angiotensiin II antagonistide manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes) ja mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Samaaegne angiotensiin II antagonistide või diureetikumide ja MSPVA manustamine võib neerutalitluse häirimise riski suurendada, sealhulgas on võimalik ka ägeda neerupuudulikkuse teke ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, eriti eelnevalt halvenenud neerutalitlusega patsientidel. Sellise kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik, eriti eakate puhul. Patsiendid peavad olema hästi hüdreeritud ja nende neerufunktsiooni tuleb jälgida nii sellise kombinatsiooniga ravi alustamisel kui ka regulaarselt ravimite kasutamise ajal.

Olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsientidel võib mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, sh selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide samaaegne manustamine viia neerufunktsiooni edasise halvenemiseni. Nimetatud neerufunktsiooni muutused on tavaliselt ravi lõpetamise järgselt pöörduvad.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Teised ained, mis soodustavad hüpotensiooni, nagu tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen, amifostiin: losartaani samaaegne kasutamine koos nende ravimitega, mis alandavad vererõhku põhi- või kõrvaltoimena, võib tõsta hüpotensiooni riski.

Hüdroklorotiasiid

Järgmised ravimid võivad omada koostoimeid tiasiidirühma diureetikumidega:

Alkohol, barbituraadid, narkootilised preparaadid või antidepressandid
Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Diabeediravimid (suukaudsed diabeediravimid ja insuliin)

Ravi tiasiidiga võib mõjutada glükoositaluvust. Vajalik võib olla diabeediravimi annuse kohandamine. Metformiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest võimalik hüdroklorotiasiidi kasutamisega seotud funktsionaalse neerupuudulikkuse teke võib tekitada laktatsidoosi.

Teised hüpertensiooniravimid

Aditiivne toime.

Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud

Anioone vahetavate resiniinide juuresolekul väheneb hüdroklorotiasiidi imendumine. Kolestüramiini või kolestipoolvaikude ühekordsed annused seovad hüdroklorotiasiidi ja vähendavad selle imendumist seedetraktist vastavalt kuni 85% ja 43%.

Kortikosteroidid, AKTH

Suureneb elektrolüütide eritumine, eriti hüpokaleemia.

Vasopressoorsete amiinid (nt adrenaliin)

Võimalik organismi vastuvõtlikkuse vähenemine vasopressoorsete amiinide toimele, kuid see mõju ei ole piisavalt suur, et takista nende kasutamist.

Mitte-depolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin)

Võimalik on tundlikkuse suurenemine müorelaksandi toimele.

Liitium

Kuna diureetilise toimega ravimid vähendavad liitiumi renaalset kliirensit, suureneb oluliselt liitiumi toksiliste toimete oht ja seetõttu samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusereaktsioonide esinemissagedust.

Antikolinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen)

Tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suureneb seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu.

Tsütotoksilised preparaadid (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste preparaatide eritumist neerude kaudu ja võimendada nende müelosupressiivset mõju.

Salitsülaadid

Suurte salitsülaadiannuste kasutamisel võib hüdroklorotiasiid võimendada salitsülaatide toksilist toimet kesknärvisüsteemile.

Metüüldopa

Hüdroklorotiasiidide ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on esinenud hemolüütilise aneemia üksikjuhte.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.

Digitaalise glükosiidid

Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad soodustada digitaalisest põhjustatud südamerütmihäirete teket.

Ravimid, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused

Seerumi kaaliumisisalduse ja EKG korrapärase jälgimine on soovitatav juhul, kui losartaani/hüdroklorotiasiidid manustatakse samal ajal ravimitega, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt digitaalise glükosiidid ja arütmiaavastased ravimid) ja järgnevalt loetletud ravimid (sh osad arütmiaavastased ravimid), mille manustamisele võib järgneda *torsade de pointes* (ventrikulaarne tahhükardia) ning mille manustamisel hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i (ventrikulaarse tahhükardia) teket soodustav tegur:

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned psühhoosivastased ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool);
- muud (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, erütromütsiin i.v., halofantriin, misolastiin, pentamidiin, terfenadiin, vinkamiin i.v.).

Kaltsiumisoolad

Kaltsiumi eritumise vähendamise tõttu võivad tiasiiddiureetikumid põhjustada seerumi kaltsiumitaseme tõusu. Kaltsiumiasendajate kasutamise vajadusel tuleb jälgida vere kaltsiumisisaldust ja kohandada kaltsiumi annust selle järgi.

Toime laborianalüüsidele

Tiasiidid võivad mõjutada kõrvalkilpnäärmete funktsiooni uuringuid, kuna nad põhjustavad muutusi kaltsiumi ainevahetuses (vt lõik 4.4).

Karbamasepiin

Sümptomaatilise hüponatreemia oht. Vajalik kliiniline ja bioloogiline jälgimine.

Joodi sisaldavad kontrastained

Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni tekkel on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suuri joodiannuseid sisaldavate preparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.

Amfoteritsiin B (parenteraalne), kortikosteroidid, AKTH, stimuleerivad lahtistid või glütsürrisiin (leitav lagritsast)

Hüdroklorotiasiid võib intensiivistada elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti hüpokaleemiat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA'd):

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

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensuse riski kohta AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse

esimese trimestri jooksul ei ole olnud lõplikult kindel, kuid siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta AIIRA'dega, võivad samasugused riskid olemas olla selle ravimiklassi jaoks. Välja arvatud juhul, kui ravi AIIRA'dega ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutus. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi Lorista H'ga koheselt lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga. Teadaolevalt on ravi Lorista H'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril toksiline inimlootele (põhjustab vähenenud neerutalitlust, oligohüdramnioni, pidurdab kolju luustumist) ja vastsündinule (põhjustab neerupuudulikkust, hüpotensiooni, hüperkaleemiat) (vt ka lõik 5.3). Kui ravi Lorista H'ga on toimunud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerutalitluse ja kolju ultraheliuuring. Lapsi, kelle emad on kasutanud raseduse ajal Lorista H'd, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse ajal on andmed piiratud, eriti esimesel trimestril. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Lähtudes hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada loote-platsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegsete tursete, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia raviks plasmamahu vähenemise ja platsentaarse hüperperfusiooni tõttu, omamata kasulikku toimet haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvad situatsioonid, kui muud ravi ei saa kasutada.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA'd):

Puuduvad andmed Lorista H kasutamise kohta imetamise ajal. Hüdroklorotiasiid imendub inimese rinnapiima. Seega ei soovitata Lorista H'd imetamise ajal tarvitada. Eelistatavad on alternatiivsed ravivõimalused, millel on paremini tõestatud ohutusprofiil rinnaga toitmise ajal, 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 ja masinatega töötamisel arvestada sellega, et antihüpertensiivse raviga (eriti ravi alustamisel või annuse suurendamisel) võib mõnikord kaasneda pearinglus või uimasus.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool esitatud kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa järgneva klassifikatsiooni kohaselt:

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 $\leq 1/10\ 000$

Teadmata ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Kliinilistes uuringutes losartaankaaliumsoola ja hüdroklorotiasiidiga ei ole esinenud kõrvaltoimeid, mis oleksid spetsiifilised sellele kombinatsioonile.

Kõrvaltoimed on piirdunud nendega, mida on kirjeldatud losartaankaaliumi ja/või hüdroklorotiasiidi puhul.

Essentsiaalse hüpertensiooni kontrollitud kliinilistes uuringutes oli pearinglus ainus ravimiga seotud kõrvaltoime, mida esines sagedamini kui platseebo puhul 1% või enamal losartaani ja hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidest.

Lisaks nendele toimetele on ravimil turuletulekujärgselt täheldatud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit	harv
Uuringud	Hüperkaleemia, ALT aktiivsuse tõus	harv
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia	teadmata
Vaskulaarsed häired	Annusest sõltuvad ortostaatilised toimed	teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Naha erütematoosne luupus	teadmata

Kõrvaltoimed, mis on esinenud kombinatsioonraviskeemi kuuluvate toimeainete eraldi kasutamisel ja võivad tekkida ka ravi ajal losartaani/hüdroklorotiasiidiga, on järgmised:

Losartaan

Kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest losartaani kohta:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia, Henoch-Schönleini purpur, ekhümoos, hemolüüs	aeg-ajalt
Südame häired	hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, sternalgia, stenokardia, II astme atrioventrikulaarne blokaad, peajuveresoonte häire, müokardiinfarkt, palpitatsioonid, arütmiaid (atriaalne fibrillatsioon, siinusbradükardia, tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne fibrillatsioon)	aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi kahjustused	vertiigo, tinnitus	aeg-ajalt
Silma kahjustused	nägemise hägustumine, põletav/torkiv tunne silmades, konjunktiviit, nägemisteravuse langus	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, düspepsia	sage
	kõhukinnisus, hambavalu, suukuivus, flatulents, gastriit, oksendamine	aeg-ajalt
	pankreatiit	teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia, väsimus, valu rinnus	sage
	näopiirkonna turse, tursed, palavik	aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	maksafunktsiooni häired	teadmata
Immuunsüsteemi häired	anafülaktilised reaktsioonid, angiödem; urtikaaria	harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia, podagra	aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihaskramp, seljavalu, valu jalgades, müalgia	sage
	valu käsivartes, puusavalu, liigeste turse, valu põlvedes, skeletilihaste valu, valu õlgades, jäikus, artralgia, artriit, valu puusades, fibromüalgia, lihasnõrkus	aeg-ajalt
	rabdomüolüüs	teadmata
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus	sage
	närvilisus, paresteesiad, perifeerne neuropaatia, treemor, migreen, süngoop	aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	unetus	sage

	ärevus, ärevushäire, paanikahäire, segasus, depressioon, ebanormaalsed unenäod, unehäired, unisus, mäluhäire	aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	õine urineerimine, sage urineerimine, kuseteede infektsioon	aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	libiido vähenemine, impotentsus	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	köha, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninakinnisus, sinusiit, siinuste häire	sage
	ebamugavustunne kõris, farüingiit, larüingiit, düspnoe, bronhiit, ninaverejooks, riniit, respiratoorne turse	aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	alopeetsia, dermatiit, nahakuivus, erüteem, nahaõhetus, valgustundlikkus, sügelus, lööve, urtikaaria, histamine	aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	vaskuliit	aeg-ajalt
Uuringud	hüperkaleemia, hematokriti ja hemoglobiini väärtuste vähene langus	sage
	uurea ja kreatiniini taseme vähene tõus vereseerumis	aeg-ajalt
	maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiini taseme tõus	väga harv

Hüdroklorotiasiid

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) ¹	teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, purpur, trombotsütopeenia	aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	anafülaktiline reaktsioon	harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia, hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia	aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	unetus	aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	peavalu	sage
Silma kahjustused	mööduv nägemise hägustumine, ksantopsia	aeg-ajalt
	silma soonesta efusioon, äge suletudnurga glaukoom	teadmata
Vaskulaarsed häired	nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, naha vaskuliit)	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	respiratoorsed häired, sh pneumoniit ja kopsuturse	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	sialoadeniit, spasmid, maoärritus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus	aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	ikterus (intrahepaatiline kolestaas), pankreatiit	aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	valgustundlikkus, urtikaaria, toksiline epidermaalne nekrolüüs	aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihaskrambid	aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	glükosuuria, interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häire, neerupuudulikkus	aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik, pearinglus	aeg-ajalt

¹ Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud

kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lorista H üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Ravi on toetav ja sümptomaatiline. Lorista H kasutamine tuleb lõpetada ja patsienti tuleb hoolikalt jälgida. Ravivõtetest võib rakendada oksendamise esilekutsumist, eeldusel, et üleannustamisjuhtum avastati kiiresti, dehüdratsiooni ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimist ning hepaatilise kooma ja hüpotensiooni ravi vastavalt selleks kohastele protseduuridele.

Losartaan

Losartaani üleannustamise kohta inimestel on andmeid piiratud. Kõige tõenäolisemateks üleannustamise ilminguteks on hüpotensioon ja tahhükardia, kuid parasümpaatilise (vaguse) stimulatsiooni tagajärjel võib tekkida ka bradükardia. Sümptomaatilise hüpotensioon esinemisel tuleb alustada toetava raviga.

Losartaani ega tema aktiivset metaboliiti ei ole võimalik hemodialüüsil eemaldada.

Hüdroklorotiasiid

Kõige sagedamini esinevad sümptomid tulenevad diureesi suurenemise tagajärjel tekkivast elektrolüütide kaotusest (hüpokaleemia, hüpokloreemia ja hüponatreemia) ning dehüdratsioonist. Kui patsiendile manustati ka digoksiini, võib hüpokaleemia süvendada südame rütmihäireid.

See, millisel määral eritub hüdroklorotiasiid dialüüsil, ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid, ATC-kood: C09DA01

Losartaan-hüdroklorotiasiid

Lorista H toimeained omavad aditiivset vererõhku alandavat toimet, st omavahel kombineeritult kutsuvad nad esile ulatuslikuma vererõhu languse kui kumbki koostisosa eraldi võttes. Selline toime arvatakse olevat tingitud nende toimeainete vastastikusest täiendavast toimest. Diureetilise toime tõttu põhjustab hüdroklorotiasiid reniini aktiivsuse suurenemist vereplasmas, aldosterooni sekretsiooni suurenemist, vereseerumi kaaliumitaseme langust ning angiotensiin II taseme tõusu.

Losartaani manustamine põhjustab angiotensiin II kõigi füsioloogiliselt oluliste toimete blokaadi; aldosterooni sekretsiooni inhibeerimise kaudu võib ravim vähendada diureetikumravist tingitud kaaliumikaotust.

Losartaanil esineb mõõdukas ja ajutine urikosuuriline toime. On näidatud, et hüdroklorotiasiid võib põhjustada kusiha taseme mõõdukat tõusu, losartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon kaldub nõrgendama diureetikumi poolt esilekutsutud hüperurikeemiat.

Lorista H tablettide hüpertensioonivastane toime püsib 24 tunni jooksul. Vähemalt 1-aastase kestusega kliinilistes uuringutes leiti, et kogu uuringuperioodi vältel oli ravimi hüpertensioonivastane toime stabiilne. Hoolimata sellest, et ravim kutsub esile märkimisväärse vererõhu languse, ei avaldanud Lorista H manustamine südame löögisagedusele kliiniliselt märkimisväärset toimet. Kliinilistes uuringutes, milles kasutati ravimit, mille koostisse kuulusid 50 mg losartaani ja 12,5 mg

hüdroklorotiasiidi, vähenes 12-nädalase ravi järgselt enne ravimi manustamist istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhu väärtus keskmiselt 13,2 mmHg võrra.

Lorista H on tõhus vererõhu langetaja meestel ja naistel, mustanahalistel ja mittemustanahalistel, noorematel (<65-aastased) ja eakatel (≥65-aastased) patsientidel ning tõhus kõikides hüpertensiooni staadiumides.

Losartaan

Losartaan on sünteetiline suu kaudu manustatav angiotensiin II retseptorite (AT₁-retseptorite) antagonist. Tugev vasokonstriktor angiotensiin II on reniini-angiotensiini süsteemi tähtsaim aktiivne hormoon, millel on oluline osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II seondub AT₁-retseptoritega, mida esineb paljudes kudedes (sh veresoonte silelihastes, neerupealistes, neerudes ja südames) ning indutseerib seal mitmesuguseid bioloogilisi reaktsioone, põhjustades muuhulgas vasokonstriksiooni ning aldosterooni vabanemist. Angiotensiin II stimuleerib ka silelihasrakkude proliferatsiooni.

Losartaan blokeerib selektiivselt AT₁-retseptorid. Nii losartaan kui ka tema farmakoloogiliselt aktiivne karboksüülhappe metaboliit (E-3172) blokeerivad kõiki angiotensiini II füsioloogiliselt olulisi toimeid nii *in vitro* kui *in vivo* tingimustes, sõltumata tema sünteesimise allikast ja meetodist.

Losartaanil ei ole agonistlikku toimet ning ta ei blokeeri teiste hormoonide retseptoreid ega ionikanaleid, 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.

Kuna losartaani manustamise tulemusel blokeeritakse angiotensiin II vahendatud negatiivse tagasiside mehhanism reniini sekretsioonile, suureneb vereplasmas reniini aktiivsus. Kuna reniini aktiivsus vereplasmas suureneb, suureneb selle tagajärjel omakorda angiotensiin II tase vereplasmas. Hoolimata sellest, et angiotensiin II tase vereplasmas suureneb, säilib losartaani hüpertensioonivastane toime ning aldosterooni kontsentratsiooni langus vereplasmas, mis viitab losartaani efektiivsele angiotensiin II retseptoreid blokeerivale toimele. Pärast losartaani ärajätmist vähenesid reniini aktiivsus plasmas ja angiotensiin II väärtused kolme päeva jooksul algväärtusteni.

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

Ühes uuringus, mis disainiti spetsiaalselt kõha esinemissageduse hindamiseks losartaaniga ravi saanud patsientidel võrreldes AKE inhibiitoreid saanud patsientidega, oli kõha esinemissagedus losartaani või hüdroklorotiasiidi saanud patsientidel samasugune ning seejuures märkimisväärselt väiksem kui AKE-inhibiitorravi saanud patsientidel. Lisaks sellele ilmnes 4131 patsiendil läbiviidud 16 topeltpimedat uuringut hõlmanud analüüsis, et spontaanselt teatatud kõha esinemissagedus oli ravi korral losartaaniga (3,1%) sarnane platseeborühmas teatatud sagedusele (2,6%) või hüdroklorotiasiidirühma näitajale (4,1%) – samas kui AKE inhibiitorit saanud patsientidel oli kõha esinemissagedus 8,8%.

Mittediabeetikutest hüpertoonikutel, kellel esineb proteiinuuria, vähendab losartaankaaliumi manustamine märkimisväärselt proteiinuuriat ning albumiini ja IgG fraktsioonide eritumist. Losartaan säilitab glomerulaarfiltratsiooni kiiruse ja vähendab filtreeruvat fraktsiooni. Üldiselt põhjustab losartaan kusihappe taseme languse vereseerumis (reeglina <0,4 mg/100 ml), mis püsib ka pikaajalise ravi korral.

Losartaan ei mõjuta autonoomseid reflekse ega avalda püsivat toimet vereplasma noradrenaliinile.

Vasaku vatsakese funktsiooni puudulikkuse korral avaldab losartaan annustes 25 mg ja 50 mg positiivset hemodünaamilist ja neurohormonaalset toimet, mida iseloomustavad müokardiaalse indeksi suurenemine ja kopsukapillaaride rõhu vähenemine, süsteemse vaskulaarse resistentsuse vähenemine, keskmise arteriaalse vererõhu langus ja südame löögisageduse vähenemine ning aldosterooni ja noradrenaliini taseme langus vereringes.

Hüpotensiooni tekkesagedus neil südamepuudulikkusega patsientidel sõltus manustatud annustest.

Hüpertensiooni uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes saavutati kerge kuni mõõduka essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel losartaani üks kord ööpäevas manustamisel statistiliselt märkimisväärne süstoolse ja diastoolse vererõhu langus. Kui vererõhu väärtusi mõõdeti võrdlevalt 24 tundi pärast annuse manustamist ja 5...6 tundi pärast manustamist, leiti, et ravimi vererõhku langetav mõju püsib 24 tunni jooksul. Ravimi antihüpertensiivne toime säilitas ka normaalsed ööpäevased vererõhu kõikumised. Vererõhu langus vahetult enne uue ööpäevase annuse manustamist moodustas 70...80% vererõhu langusest, mis saavutati 5...6 tundi pärast ravimi manustamist.

Kui hüpertensiooniga patsientidel losartaani kasutamine katkestati, ei järgnenud sellele vererõhu väärtuse järsku tõusu. Hoolimata märkimisväärsest vererõhku langetavast toimest ei mõjuta losartaani manustamine kliiniliselt olulisel määral südame löögisagedust.

Losartaani toime on samaväärne nii meessoost kui naissoost patsientidel, nii noorematel (<65-aastastel) kui eakatel 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 mm Hg) 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. Kui see oli vajalik vererõhu sihtväärtuse saavutamiseks, lisati teisi antihüpertensiivseid ravimeid, kuid nendeks ei olnud AKE inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid ega beetablokaatorid.

Keskmine jälgimise aeg oli 4,8 aastat.

Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne haigestumuse ja suremuse ühisnäitaja, 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 erinenud oluliselt ravirühmade vahel.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline

neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga 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.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on tiasiididiureetikum. Tiasiididiureetikumide antihüpertensiivse toime täpne mehhanism on ebaselge. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide reabsorptsioonimehhanisme distaalsetes neerutuubulites, suurendades otseselt naatriumi- ja kloriidioonide eritumist peaaegu võrdsetes koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust ja aldosterooni sekretsiooni koos sellest tuleneva kaaliumi- ja bikarbonaadikao suurenemisega uriinis ning seerumi kaaliumisisalduse vähenemisega. Reniini-aldosterooni ühendust vahendab angiotensiin II ja seetõttu muudab manustamine koos angiotensiin II retseptori antagonistidega tiasiididiureetikumidega seotud kaaliumikao vastupidiseks.

Suukaudsel manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul, maksimaalne toimetugevus on täheldatav ligikaudu 4 tunni möödumisel ning toime püsib 6...12 tundi; antihüpertensiivne toime kestab kuni 24 tundi.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Losartaan

Suukaudsel manustamisel imendub losartaan hästi ja läbib esmase maksapassaaži, mille käigus moodustuvad losartaanist aktiivne karboksüülhappe metaboliit ja teised inaktiivsed metaboliidid. Losartaani tablettide puhul on süsteemne biosaadavus ligikaudu 33%. Losartaani keskmine maksimaalne kontsentratsioon kujuneb ühe tunni jooksul ning tema aktiivsel metaboliidil 3...4 tunni jooksul. Losartaani võtmine standardeine ajal ei avaldanud ravimi plasmakontsentratsiooni profiilile kliiniliselt märkimisväärset toimet.

Jaotumine

Losartaan

Losartaan ja tema aktiivne metaboliit seonduvad mõlemad vereplasma valkudega rohkem kui 99% ulatuses, peamiselt albumiiniga. Losartaani jaotusruumala on 34 L. Katsed rottidel on näidanud, et losartaan läbib hematoentsefaalset barjääri halvasti või ei läbi seda üldse.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri; hematoentsefaalset barjääri see ei läbi, kuid ravim eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon

Losartaan

Ligikaudu 14% intravenoosselt või suu kaudu manustatud losartaanist transformeerub aktiivseks metaboliidiks. ¹⁴C-märgistatud losartaankaaliumi suukaudsel ja intravenoosel manustamisel moodustas detekteeritud tsirkuleerivast radioaktiivsest signalist peamise osa losartaani ja losartaani aktiivse metaboliidi koostisse kuuluva märgise signaal. Losartaani minimaalsed muundumised aktiivseks metaboliidiks on täheldatud ainult 1% uuritud isikutest.

Lisaks aktiivsele metaboliidile moodustuvad ka inaktiivsed metaboliidid, sh kaks peamist külgmise butüülahela hüdroksüülimise tulemusel tekkivat metaboliiti ning vähemtähtis metaboliit, N-2 tetrasoolglükuroniid.

Eritumine

Losartaan

Losartaani kliirens vereplasmas on ligikaudu 600 ml/min ja aktiivse metaboliidi kliirens 50 ml/min. Losartaani renaalne kliirens on ligikaudu 74 ml/min ning tema aktiivse metaboliidi vastav näitaja 26 ml/min. Losartaani suukaudsel manustamisel eritub muutumatul kujul uriiniga ligikaudu 4% manustatud annusest ning ligikaudu 6% annusest eritub uriiniga aktiivse metaboliidina. Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi farmakokineetika on losartaankaaliumi kuni 200 mg suukaudsete annuste korral lineaarne.

Suukaudsel manustamisel vähenevad losartaani ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid vereplasmas polüeksponentsiaalselt, kusjuures terminaalne poolväärtusaeg on losartaanil 2 tundi ning tema aktiivsel metaboliidil 6...9 tundi. Ravimi kasutamisel annuses 100 mg üks kord ööpäevas ei kumuleeru losartaan ega tema aktiivne metaboliit märkimisväärselt vereplasmas.

Losartaan ja tema metaboliidid erituvad nii sapi kui uriiniga. Kui inimestele manustati suukaudselt ¹⁴C-märgistatud losartaani, eritus 35% radioaktiivselt märgistatud ainetest uriiniga ja 58% väljaheitega.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiiresti neerude kaudu. Ravimi vereplasma kontsentratsiooni monitoorimisel vähemalt 24 tunni jooksul jäi ravimi poolväärtusaeg vereplasmas vahemikku 5,6...14,8 tundi. Vähemalt 61% suukaudselt manustatud annusest eritub muutumatul kujul 24 tunni jooksul.

Patsientide erirühmad

Losartaan-hüdroklorotiasiid

Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas ning hüdroklorotiasiidi imendumine eakamatel hüpertensiooniga patsientidel ei erine märkimisväärselt noorematel hüpertensiooniga patsientidel täheldatud väärtustest.

Losartaan

Kui ravimit manustati suukaudselt kerge kuni mõõduka alkohoolse maksatsirroosiga patsientidele, oli losartaani ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid vastavalt 5 korda ja 1,7 korda kõrgemad kui vabatahtlikel noortel meestel.

Losartaani ja tema aktiivset metaboliiti ei ole võimalik hemodialüüsil elimineerida.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalsetest üldfarmakoloogia, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutest saadud prekliinilised andmed ei näita erilist ohtu inimestele. Losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toksilisuse potentsiaali hinnati kuni 6 kuud kestval korduval suukaudsel manustamisel rottidele ja koertele ning nendes uuringutes tekkinud muutused olid peamiselt põhjustatud losartaanist.

Losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamine kutsus esile punavere parameetrite (erütrotsüütide arvu, hemoglobiini ja hematokriti) languse, uurea-lämmastiku tõusu seerumis, südame kaalu (ilma histoloogilise korreleeritud) vähenemise ja seedetrakti muutused (limaskestast kahjustused, haavandid, erosioonid, verejooksud). Losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga ravitud rottidel või küülikutel ei leitud tõendeid teratogeensuse kohta. Ravimi manustamisel emastele rottidele enne viljastumist ja tiinuse ajal täheldati toksilist toimet loodetele, mis avaldusid liigsete roiete arvu mõningasest suurenemisest F1 põlvkonnas. Nagu ainult losartaaniga tehtud uuringutes, täheldati kõrvaltoimeid loodetele ja vastündinutele, sealhulgas toksilisi toimeid neerudele ja loodete surma juhul, kui tiinetele rottidele manustati losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni gestatsiooni hilisperioodis ja/või laktatsiooni ajal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Makrogool 4000
Kinoliinkollane (E104)
Talk
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

HDPE tabletipurk:

Pärast purgi esmakordset avamist tuleb ravim ära kasutada 100 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/PVC/PVDC läbipaistev blisterpakend, kartongkarp.
Pakendi suurused: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ja 112 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis.
Polüetüleenist (HDPE, valge) tabletipurk avamist tuvastada võimaldava polüpropüleenist (PP, valge) korgiga: 100 õhukese polümeerikattega tabletti kartongkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

472005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.05.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.09.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2020