

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä, 50 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä, 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä 50 mg/12,5 mg:

Üks tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi, mis vastab 45,76 mg losartaanile, ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (HCTZ).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 70,31 mg laktoosmonohüdraati.

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä 100 mg/25 mg:

Üks tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi, mis vastab 91,52 mg losartaanile, ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (HCTZ).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140,61 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Losartanum, Hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä 50 mg/12,5 mg: Ümmargused kollased õhukese polümeerikattega tabletid (läbimõõt 8,1 mm).

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä 100 mg/25 mg: Ümmargused kollased õhukese polümeerikattega tabletid (läbimõõt 10,7 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel losartaani või hüdroklorotiasiidi monoteraapia ei taga piisavat vererõhu alanemist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensioon

Losartaan ja hüdroklorotiasiid ei ole ette nähtud esmaseks raviks, vaid patsientidele, kellel losartaankaaliumi või hüdroklorotiasiidi monoteraapia ei taga piisavat vererõhu alanemist.

Soovitav on üksikute komponentide (losartaan ja hüdroklorotiasiid) annuse tiitrimine.

Kliinilise näidustuse korral võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile patsientidel, kelle vererõhk endise raviga ei ole piisavalt kontrollitav.

Enamikul patsientidel on tavaline alg- ja säilitusannus üks Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä 50 mg/12,5 mg tablett üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle ravivastus ei ole piisav, võib annust suurendada kahe Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä 50 mg/12,5 mg tabletti üks kord ööpäevas. Maksimaalne annus on kaks Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä 50 mg/12,5 mg tabletti üks kord ööpäevas. Üldjuhul saavutatakse antihüpertensiivne toime kolme kuni nelja nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Ravi alustamiseks ei ole kombinatsioon 100 mg losartaankaaliumi/25 mg hüdroklorotiasiidi soovitatav. Üks Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä 100 mg/25 mg tablett ööpäevas on soovitatav patsientidele, kelle ravivastus ühele Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsä 50 mg/12,5 mg tabletile üks kord ööpäevas ei ole piisav. Üldjuhul saavutatakse antihüpertensiivne toime kolme kuni nelja nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Erigrupid

Kasutamine eakatel

Algannuse kohandamine ei ole tavaliselt vajalik. Kogemused selles populatsioonis on limiteeritud.

Kasutamine neerukahjustusega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel

Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral (st kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) ei ole algannuse kohandamine vajalik. Losartaankaaliumi ja hüdroklorotiasiidi tablette ei soovitata kasutada hemodialüüsi saavate patsientide ravis. Losartaan/HCTZ tablette ei tohi kasutada raske neerukahjustusega (st kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) haigete raviks (vt lõik 4.3).

Kasutamine vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientidel

Vedelikumaht ja/või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne losartaani/HCTZ tablettide manustamist.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Losartaan/HCTZ on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Lapsed

Kasutamine lastel ja noorukitel (<18-aastased)

Lastel ja noorukitel kasutamise kogemus puudub. Seetõttu ei tohi losartaankaaliumi/hüdroklorotiasiidi laste ja noorukite ravis kasutada.

Manustamisviis

Losartaankaaliumi/hüdroklorotiasiidi võib manustada samaaegselt teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Tablett tuleb alla neelata piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Losartaankaaliumi/hüdroklorotiasiidi võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus losartaani, sulfoonamiidi derivaatide (nt hüdroklorotiasiid) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine 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 (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

- Anuuria.
- Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa 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 Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa tablettide manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Elektrolüütide tasakaaluhäired

Neerukahjustusega patsientidel, kas diabeediga või diabeedita, on 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, kellel kreatiniini kliirens on vahemikus 30...50 ml/min. Losartaan/hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine koos kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumiasendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Maksafunktsiooni häired

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosihaigetel losartaani kontsentratsioon plasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleb kerge kuni mõõduka maksakahjustusega haigete ravimisel Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa tablette kasutada ettevaatusega. Puudub losartaani ravi kasutamise kogemus raske maksakahjustuse korral. Seetõttu on raske maksakahjustusega patsientidele Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa tabletid vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerufunktsiooni häired

Reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi inhibeerimise tulemusena on teatatud neerufunktsiooni häiretest, sh neerupuudulikkusest (eriti patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemist, nt raskekujulise südamepuudulikkuse või eelneva neerufunktsiooni häirega patsiendid).

Nagu ka teiste reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenda urea 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.

Neeru siirdamine

Hiljuti neerusiirdamise läbinud patsientide puhul kogemus puudub.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt reniini-angiotensiinisüsteemi inhibeerivatele hüpertensioonivastastele ravimitele. Seetõttu ei ole losartaankaaliumi ja hüdroklorotiasiidi tablettide kasutamine soovitatav.

Reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (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.

Koronaartõbi ja aju veresoonekonna haigus

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

Südamepuudulikkus

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

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

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

Etnilised erinevused

Nagu täheldatud 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 angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi raseduse ajal alustada. Juhul kui angiotensiin II retseptori antagonistidega ravi jätkamine ei ole raseduse ajal hädavajalik, tuleb enne plaanitud rasedumist ravim vahetada sobiva alternatiivse antihüpertensiivse ravi vastu, mille kasutamine on raseduse korral ohutu. Raseduse diagnoosimise korral tuleb angiotensiin II retseptori antagonistidega ravi koheselt lõpetada ja vajadusel määrata alternatiivne ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Hüdroklorotiasiid

Hüpotensioon ja vedeliku/elektrolüütide tasakaaluhäired

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

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib mõjutada glükoositaluvust; 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 hüperkaltseemia võib olla latentse hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkalpnäärme 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.

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa tabletid on raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi 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 nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud 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. Ravita 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.

Muu

Tiasiide saavatel patsientidel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, kas allergia või bronhiaalastma anamneesi olemasolul või ilma. Tiasiidide kasutamisel on täheldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa tabletid sisaldavad laktoosi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

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 diureetikumide (nt spironolaktoon, triamteren,

amiloriid), kaaliumi asendajate või kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega kaaliumi kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. Nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. 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 (MSPVA-d) (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes) ja mitteselektiivsete MSPVA-dega võib antihüpertensiivne toime väheneda. Samaaegne angiotensiin II antagonistide või diureetikumide ja MSPVA-de manustamine võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks, 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 ravi 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 reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (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 monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Teised ained, mis soodustavad hüpotensiooni, nagu tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen, amifostiin: 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 antihüpertensiivsed ravimid

Aditiivne toime.

Kolestüramiin ja kolestipool-resiinid

Anioon vahetavate resiinide 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.

Pressoorsete amiinide (nt adrenaliin)

Võimalik organismi vastuvõtlikkuse vähenemine pressoorsete 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 ravimid (nt probenetsiid, sulfiinpüraasoon, allopurinool)

Kuna hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappe taset, võib olla vajalik kusihappe eritumist soodustavate ravimite annuste kohandamine. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpüraasooni annuse suurendamine. Samaaegne manustamine koos tiasiididega võib suurendada allopurinooli suhtes tekkivate ülitundlikkusreaktsioonide 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 anemia üksikjuhte.

Tsüklosporiin

Samaaegne manustamine koos tsüklosporiiniga võib suurendada hüperurikeemia ja podagra 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/hüdroklorotiasiidi manustatakse samal ajal ravimitega, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt digitaalise glükosiidid ja arütmiavastased ravimid) ja järgnevalt loetletud ravimid (sh osad arütmiavastased 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

Sümpotomaatilise 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 rehydreerimine.

Amfoteritsiin B (parenteraalne), kortikosteroidid, AKTH või 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 ei ole soovitatav raseduse esimese trimestri ajal (vt lõik 4.4.). Angiotensiin-II retseptori antagonistide kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3. ja 4.4.).

Epidemioloogilised andmed raseduse esimesel trimestril angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori teratogeense toime riski kohta ei ole lõplikud, kuid siiski ei ole võimalik välistada mõningast riski suurenemist. Kuigi ei ole kontrollitud epidemioloogilisi andmeid angiotensiin II retseptori inhibiitorite kasutamise riski kohta, võib selle ainerühma osas esineda sarnane risk. Juhul kui angiotensiin II retseptori antagonistiga ravi jätkamine ei ole hädavajalik, tuleb enne plaanitud rasedust ravim vahetada sobiva alternatiivse antihüpertensiivse ravi vastu, mille kasutamine on raseduse ajal ohutu. Raseduse diagnoosimise korral tuleb angiotensiin II retseptori antagonistidega ravi koheselt lõpetada ja vajadusel määrata alternatiivne ravi.

On teada, et angiotensiin II retseptori antagonistidega ravi raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, amnionivedeliku vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3.).

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide on manustatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Vastsündinuid, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3. ja 4.4.).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse ajal, eriti esimesel trimestril, on piiratud. Loomkatseid on tehtud ebapiisavalt.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimetehhanismi

alusel võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida feto-platsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul ikterust, elektrolüütide tasakaalu häiret ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedustursete, rasedushüpertensiooni või preeklampsia korral, sest esineb plasma mahu vähenemise ja platsentaarse hüpoperfusiooni oht ilma positiivse toimetega haiguskulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel naistel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui muu ravi kasutamine pole võimalik.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d)

Kuna Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal andmed puuduvad, siis ei soovitata Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa't imetamise ajal tarvitada ja eelistada tuleb tunnustatud ohutusprofiiliga alternatiivseid ravimeetodeid, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid imendub inimese rinnapiima väikestes kogustes. Tiasiidid suurtes annustes tekitavad märkimisväärset diureesi, mis võib pärssida piima tootmist. Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa't kasutatakse imetamise ajal, tuleb annused hoida nii madalal kui võimalik.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Siiski tuleb auto juhtimisel või masinaid käsitledes meeles pidada, et antihüpertensiivse raviga võib aeg-ajalt esineda peeringlust või uimasust, eriti ravi alustamisel või annuse suurendamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Väga sage:	≥ 1/10
Sage:	≥ 1/100 kuni < 1/10
Aeg-ajalt:	≥ 1/1000 kuni < 1/100
Harv:	≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Väga harv:	< 1/10 000
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Kliinilistes uuringutes losartaankaaliumi soola ja hüdroklorotiasiidiga ei leitud nende ainete kombinatsioonile omaseid kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed piirduvad nendega, mis ilmsid eelnevalt losartaankaaliumi soola ja/või hüdroklorotiasiidiga.

Essentsiaalse hüpertensiooni kontrollitud kliinilistes uuringutes oli ainus ainega seotud kõrvaltoime peeringlus, mille esinemissagedus oli patsientidel, keda raviti losartaani ja hüdroklorotiasiidiga võrreldes platseeboga 1% või enam.

Lisaks nendele toimetele on ravimi turuletulekujärgselt kirjeldatud veel järgmisi kõrvaltoimeid.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit.

Uuringud

Harv: hüperkaleemia, ALT aktiivsuse tõus.

Täiendavad kõrvaltoimed, mida on nähtud eraldi üksikkomponentidel ning mis võivad olla potentsiaalsed kõrvaltoimed losartaankaaliumi/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel, on järgmised.

Losartaan

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia, Henochi-Schönleini purpur, ekhümoos, hemolüüs.

Teadmata: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkus: anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem, sh kõri ja häälepilu turse, mis põhjustab hingamisteede ahenemist ja/või näo-, huulte, neelu- ja/või keeleturse; mõnedel nendest patsientidest on angioödeemist teatatud ka seoses teiste ravimite, sh AKE-inhibiitorite, varasema kasutamisega.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: anoreksia, podagra.

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus.

Aeg-ajalt: ärevus, ärevushäire, paanikahäire, segasus, depressioon, anomaalsed unenäod, unehäired, unisus, mälu halvenemine.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus.

Aeg-ajalt: närvilisus, paresteesiad, perifeerne neuropaatia, treemor, migreen, minestus.

Teadmata: düsgeusia.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: hägune nägemine, põletus/kõrvetustunne silmas, konjunktiviit, nägemisteravuse langus.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: peapööritus, tinnitus.

Südame häired

Aeg-ajalt: hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, rindkerevalu, stenokardia, II astme AV-blokaad, tserebrovaskulaarsed häired, müokardiinfarkt, südamepekslemine, südame rütmihäired (kodade virvendus, siinusbradükardia, tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste virvendus).

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: vaskuliit.

Teadmata: annusest sõltuvad ortostaatilised toimed.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: köha, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninakinnisus, sinusiit, siinuste häired.

Aeg-ajalt: ebamugavustunne neelus, farüngiit, larüngiit, hingeldus, bronhiit, ninaverejooks, riniit, hingamisteede ahenemine.

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, seedehäire.
Aeg-ajalt: kõhukinnisus, hambavalu, suukuivus, kõhupuhitus, gastriit, oksendamine.
Teadmata: pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata: maksafunktsiooni häired.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: alopeetsia, dermatiit, nahakuivus, erüteem, nahaõhetus, valgustundlikkus, sügelus, lööve, urtikaaria, higistamine.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage: lihaskramp, seljavalu, jalavalu, lihasvalu.
Aeg-ajalt: valu käes, liigeseturse, põlvevalu, skeletilihaste valu, õlavalu, jäikus, liigesvalu, artriit, puusavalu, fibromüalgia, lihasnõrkus.
Teadmata: rabdomüolüüs.

Neerude ja kuseteede häired

Sage: neerupuudulikkus, neerukahjustus.
Aeg-ajalt: noktuuria, sage urineerimine, kuseteede infektsioonid.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: libiido langus, erektsioonihäired/impotentsus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: asteenia, väsimus, valu rinnus.
Aeg-ajalt: näoturse, tursed, palavik.
Teadmata: gripilaadsed sümptomid, üldine halb enesetunne.

Uuringud:

Sage: hüperkaleemia, kerge hematokriti ja hemoglobiini taseme langus, hüpoplükeemia.
Aeg-ajalt: kerge urea ja kreatiniini seerumi taseme tõus.
Väga harv: maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiini taseme tõus.
Teadmata: hüponatreemia.

Hüdroklorotiasiid

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, purpur, trombotsütopenia.

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaktilised reaktsioonid.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: anoreksia, hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus.

Närvisüsteemi häired

Sage: tsefalalgia.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: mööduv nägemise hägustumine, ksantopsia.
Teadmata: silma soonkesta efusioon.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, naha vaskuliit).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: respiratoorne distress, sh pneumoniit ja kopsuturse.

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: süljenäärme põletik, spasmid, ärritustunne kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: ikterus (intrahepaatiline kolestaas), pankreatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: valgustundlikkus, urtikaaria, toksiline epidermaalne nekroolüüs.

Teadmata: naha erütematoosne luupus.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: lihaskrambid.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: glükosuuria, interstitsiaalne nefriit, neerude funktsiooni häire, neerupuudulikkus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: palavik, pearinglus.

Hea-, pahaloormulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)

Teadmata: mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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 kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Ravi on toetav ja sümptomaatiline. Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa kasutamine tuleb lõpetada ja patsienti hoolikalt jälgida. Kui ravim võeti sisse hiljuti, soovitatakse esile kutsuda oksendamine; samuti tuleb korrigeerida elektrolüütide tasakaaluhäired ning ravida ettenähtud viisil dehüdratsiooni, maksakoomat ja hüpotensiooni.

Losartaan

Losartaani üleannustamise kohta inimestel on andmeid piiratult. Kõige tõenäolisemateks üleannustamise ilminguteks on hüpotensioon ja tahhükardia, kuid parasümpaatilise (vaguse) stimulatsiooni tagajärjel võib tekkida ka bradükardia. Sümptomaatilise hüpotensiooni 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, hüponatreemia) ning dehüdratsioonist. Kui on manustatud ka südameglükosiide, võib hüpokaleemia süvendada südame rütmihäireid.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid; ATC-kood: C09DA01

Losartaankaaliumi/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Losartaankaalium/hüdroklorotiasiid on angiotensiin II retseptori antagonisti losartaankaaliumi ja tiasiid-diureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Nende koostisosade kombinatsioonil on täheldatud aditiivset toimet vererõhu langetamisele, langetades koos vererõhku suuremal määral kui kumbki komponent eraldi. Arvatakse, et see on mõlema komponendi teineteist täiendava toime tulemus. Peale selle suurendab hüdroklorotiasiid oma diureetilise toime tõttu plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, vähendab seerumi kaaliumisisaldust ja tõstab angiotensiin II sisaldust. Losartaan blokeerib kõik angiotensiin II füsioloogiliselt olulised toimed ja aldosterooni vabanemise inhibeerimise teel võib vähendada diureetikumi kasutamise seotud kaaliumikadu.

Losartaanil on ka vähene ja pöörduv urikosuuriline toime. Hüdroklorotiasiid suurendab mõõdukalt kusihaiguste hulka; losartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon vähendab diureetikumi poolt esile kutsutud hüperurikeemiat.

Losartaani/hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivne toime püsib 24-tunnise perioodi vältel. Vähemalt ühe aasta kestnud kliinilistes uuringutes püsis vererõhku langetav toime ravi jätkamisel. Losartaani/hüdroklorotiasiidi manustamisel ei olnud vaatamata olulisele vererõhu langusele kliiniliselt olulist toimet südame löögisagedusele. Kliinilistes uuringutes langes 12 nädalat kestnud losartaan 50 mg/hüdroklorotiasiid 12,5 mg ravi järgselt minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk keskmiselt kuni 13,2 mmHg.

Losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon on tõhus vererõhu langetaja meestel ja naistel, mustanahalistel ja mittemustanahalistel, noorematel (<65-aastased) ja eakatel (≥65-aastased) patsientidel ning tõhus kõikides hüpertensiooni staadiumites.

Losartaan

Losartaankaalium on sünteetiliselt toodetud suukaudselt manustatav angiotensiin II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Angiotensiin II, tugevatoimeline veresoonte ahendaja, on primaarne hormoon reniini-angiotensiini süsteemis ja oluline hüpertensiooni patofüsioloogiline determinant. Angiotensiin II seostub AT₁ retseptoriga, mida leidub paljudes kudedes (nt veresoonte silelihastes, neerupealistes, neerudes ja südames) ning kutsus esile mitmeid olulisi bioloogilisi toimeid, sh vasokonstriksiooni ja aldosterooni vabanemist. Angiotensiin II soodustab ka silelihaste proliferatsiooni.

Losartaankaalium blokeerib selektiivselt AT₁ retseptori. *In vivo* ja *in vitro* blokeerivad nii losartaankaalium kui selle farmakoloogiliselt aktiivne karboksüülhappe metaboliit E-3174 kõik füsioloogiliselt olulised angiotensiin II toimed, sõltumata päritolust või sünteesimise teest.

Losartaankaaliumil ei ole antagonistlikku toimet ja ta ei blokeeri teiste hormoonide retseptoreid või ionkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis. Lisaks ei inhibeeri losartaankaalium

angiotensiini konverteerivad ensüümi (kininaas II), ensüümi, mis lagundab bradükiniini. Seega ei esine bradükiniini poolt vahendatud ebasoovitavate toimete suurenemist.

Losartaankaaliumi manustamisel viib angiotensiin II ja reniini sekretsiooni negatiivse tagasiside kaotamine plasma reniini aktiivsuse tõusuni. Plasma reniini aktiivsuse tõus viib angiotensiin II taseme tõusuni plasmas. Isegi nende suurenemiste korral säilitatakse antihüpertensiivne toime ning plasma aldosterooni kontsentratsiooni supressioon, mis viitab efektiivsele angiotensiin II retseptorite blokaadile. Losartaankaaliumi ravi katkestamisel taastuvad plasma reniini aktiivsuse ja angiotensiin II väärtused algtasemele kolme päeva jooksul.

Nii losartaankaalium kui ka tema peamine aktiivne metaboliit omab oluliselt suuremat afiinsust AT₁ retseptorile, võrreldes AT₂ retseptoriga. Kaaluliselt on aktiivne metaboliit 10 kuni 40 korda aktiivsem kui losartaan.

Ühes uuringus, mis disainiti spetsiaalselt köha esinemissageduse hindamiseks losartaaniga ravi saanud patsientidel, võrreldes AKE inhibiitoreid saanud patsientidega, oli köha 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 köha esinemissagedus oli losartaaniga ravi korral (3,1%) sarnane platseeborühmas teatatud sagedusele (2,6%) või hüdroklorotiasiidirühma näitajale (4,1%) – samas kui AKE inhibiitorit saanud patsientidel oli köha esinemissagedus 8,8%.

Mittediabeetikute hüpertoonekutel, 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 kusihaape taseme languse vereseerumis (reeglina <0,4 mg/dl), 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 kardiaalse 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. Hüpertensiooni 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 (tagasilöökk). Hoolimata märkimisväärselt vererõhku langetavast toimest ei mõjuta losartaani manustamine kliiniliselt olulisel määral südame löögisagedust.

Losartaani toime on samaväärne nii meessoost kui naissoost patsientidel, nii noorematel (<65-aastased) 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 atenooli üks kord ööpäevas. Kui vererõhu sihtväärtust (< 140/90 mmHg) ei õnnestunud saavutada, siis lisati kõigepealt hüdroklorotiasiid (12,5 mg) ja edasise vajaduse korral võis suurendada losartaani või atenooli annust 100 mg-ni üks kord ööpäevas. 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 atenooliga. See oli peamiselt tingitud insuldi esinemissageduse vähenemisest. Losartaani manustamisel vähenes insuldi tekkerisk 25% võrreldes atenooliga ($p=0,001$, 95% usaldusvahemik 0,63...0,89). Kardiovaskulaarse surma ja müokardiinfarkti esinemissagedus ei erinenud oluliselt ravirühmade vahel.

Reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (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 südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna 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 südameveresoonekonna 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, 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 tiasiid-diureetikum. Tiasiid-diureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism on teadmata. Tiasiidid mõjutavad neerutuubulite elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme, suurendades naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsetes kogustes.

Hüdroklorotiasiid diureetiline toime vähendab vereplasma mahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, mille tagajärjel suureneb kaaliumi ja bikarbonaadi kadu uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumi tase. Reniini-angiotensiini seos on vahendatud angiotensiin II poolt ja seega koosmanustamine angiotensiin II retseptori antagonistiga blokeerib kaaliumi kao, mis on seotud tiasiid-diureetikumiga.

Suukaudsel manustamisel algab diurees 2 tunni jooksul, maksimaalne toimetugevus on täheldatav ligikaudu 4 tunni möödumisel ning toime püsib ligikaudu 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 koguanne (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 kasutatud 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 (~ 25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Losartaan

Pärast suukaudset manustamist imendub losartaan hästi ja läbib esmase maksapassaaži, mille käigus moodustuvad aktiivne metaboliit karboksüülhape ja teised inaktiivsed metaboliidid.

Losartaani tablettide süsteemne biosaadavus on ligikaudu 33%. Losartaani ja aktiivse metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt 1 ja 3...4 tunni pärast.

Ravimi manustamisel koos standardeinena puudus toidul kliiniliselt oluline mõju losartaani plasmakontsentratsioonile.

Jaotumine

Losartaan

Nii losartaan kui ka selle aktiivne metaboliit seonduvad $\geq 99\%$ ulatuses plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga. Losartaankaaliumi jaotusruumala on 34 liitrit. Uuringud rottidega on näidanud, et losartaan läbib hematoentsefaalbarjääri halvasti või üldse mitte.

Hüdroklorotiasiid

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

Biotransformatsioon

Losartaan

Ligikaudu 14% intravenoosselt või suu kaudu manustatud losartaanist muudetakse aktiivseks metaboliidiks. ^{14}C -ga märgistatud losartaani suukaudse ja veenisise manustamise järgselt kuulub plasmas ringlev radioaktiivsus peamiselt losartaanle ja selle aktiivsele metaboliidile. Ligikaudu 1%-l uuritavatest isikutest esines vähest losartaankaaliumi konversiooni aktiivseks metaboliidiks.

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 ja selle aktiivse metaboliidi plasmakliirens on vastavalt ligikaudu 600 ml/min ja 50 ml/min. Losartaani ja aktiivse metaboliidi renaalne kliirens on vastavalt ligikaudu 74 ml/min ja 26 ml/min. Losartaani 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 tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioon plasmas polüeksponentsiaalselt; terminaalne poolväärtusaeg on vastavalt ligikaudu 2 tundi ja 6...9 tundi. 100 mg manustamisel üks kord ööpäevas ei kumuleeru losartaan ega tema aktiivne metaboliit plasmas märkimisväärselt.

Losartaan ja tema metaboliidid erituvad nii sapi kui uriiniga. Pärast ¹⁴C-ga märgistatud losartaani suukaudset manustamist on ligikaudu 35% radioaktiivsust määratav uriinis ja 58% väljaheites.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiiresti neerude kaudu. Plasmakontsentratsiooni jälgimisel vähemalt 24 tunni jooksul täheldati plasma poolväärtusaja kõikumist 5,6 ja 14,8 tunni vahel. Vähemalt 61% suukaudsest annusest eritub muutumatul kujul 24 tunni jooksul.

Patsientide erirühmad

Losartaan-hüdroklorotiasiid

Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioonid ning hüdroklorotiasiidi imendumine ei erine oluliselt noorematel ja eakatel hüpertensiooniga patsientidel.

Losartaan

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

Farmakokineetika uuringud on näidanud, et losartaani AUC ei erine jaapani päritolu ja mitte-jaapani päritolu tervetel meestel. Kuid karboksüülhappe metaboliidi (E-3174) AUC on nende kahe rühma vahel erinev ning ligikaudu 1,5 korda kõrgem jaapani päritolu isikutel võrreldes mitte-jaapani päritolu isikutega. Nende tulemuste kliiniline olulisus ei ole teada.

Losartaani ega selle aktiivset metaboliiti ei ole võimalik eemaldada hemodialüüsil.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni oraalne manustamine toksilist potentsiaali hinnati kroonilise toksilisuse uuringus kuni 6 kuu vältel rottidel ja koertel, uuringus leitud efektid olid tekitatud peamiselt losartaani komponendist. Losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamine kutsus esile vere punaliblede parameetrite alanemise (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit), urea tõusu seerumis, südame kaalu vähenemise (ilma histoloogilise korrelaadita) ja seedeelundkonna muutused (limaskestalised haavandid, erosioonid, verevalandused).

Puuduvad tõendid teratogeense toime kohta losartaani/hüdroklorotiasiidi kombineeritud ravi saanud küülikutel või rottidel. Fetotoksilisust tõestas rottidel kerge liigsete roiete esinemise suurenemine F1 põlvkonnas, kui emaseid rotte oli ravitud enne tiinust ja kogu tiinuse ajal. Nagu ka uuringutes ainult losartaaniga, leiti tiinetele rottidele losartaankaaliumi/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel hilise tiinuse ja/või imetamise ajal ebasoodsaid toimeid lootele ja vastsündinule, sh toksilisi toimeid neerudele ja loote surma.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Preželatiniseeritud maisitärklis
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüdroksüpropüütselluloos
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa 50 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
2 aastat

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev alumiinium-PVC/PE/PVDC blister

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa 50 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pakendi suurus: 28 ja 98 (haiglapakend) õhukese polümeerikattega tabletti.

Losartan/Hydrochlorothiazide Liconsa 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pakendi suurus: 28 ja 98 (haiglapakend) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

LABORATORIOS LICONSA, S.A.
Gran Via Carlos III, 98, 7th
08028 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 mg/12,5 mg: 576008

100 mg/25 mg: 575908

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20.12.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2021