

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Losartan Hydrochlorothiazide Actavis, 50 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Losartan Hydrochlorothiazide Actavis, 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

50 mg/12,5 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

100 mg/25 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Losartanum, hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

50 mg/12,5 mg: valge, ümmargune, kaksikkumer, mõlemal küljel ristpoolitusjoontega 8 mm õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „LH1“.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

100 mg/25 mg: valge, ümmargune, kaksikkumer, mõlemal küljel ristpoolitusjoontega 10 mm õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „LH2“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Hüpertensioon*

Losartaan ja hüdroklorotiasiid (HCT) ei ole ette nähtud esmaseks raviks, vaid patsientidele, kellel ravi ainult losartaankaaliumi või hüdroklorotiasiidiga ei taga piisavat vererõhu kontrolli.

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

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

Tavaline säilitusannus on üks Losartan Hydrochlorothiazide Actavis 50 mg/12,5 mg tablett (50 mg losartaani/12,5 mg HCT) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes ei allu piisavalt Losartan Hydrochlorothiazide Actavis 50 mg/12,5 mg annusele, võib annust suurendada ühe Losartan Hydrochlorothiazide Actavis 100 mg/25 mg tabletti (100 mg losartaani/25 mg HCT) üks kord ööpäevas. Maksimaalne annus on üks Losartan Hydrochlorothiazide Actavis 100 mg/25 mg tablett üks kord ööpäevas. Antihüpertensiivne toime saabub üldjuhul kolme kuni nelja nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Neile patsientidele, kes on tiitritud annuseni 100 mg losartaani, kuid vajavad vererõhku langetavat lisaravi, on saadaval teised 100 mg losartaani ja 12,5 mg HCT sisaldavad tabletid.

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

#### *Kasutamine vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientidel*

Vähenenud intravaskulaarne vedelikumaht ja/või naatriumivaegus tuleb korrigeerida enne losartaan/HCT tablettide manustamist.

#### *Kasutamine maksakahjustusega patsientidel*

Losartaan/HCT on vastunäidustatud raske maksakahjustusega haigete raviks (vt lõik 4.3).

#### *Kasutamine eakatel*

Eakatel ei ole annuse korrigeerimine tavaliselt vajalik.

#### *Lapsed*

Kasutamine lastel ja noorukitel (vanuses < 18 aasta)

Laste ja noorukite ravis puudub kasutamiskogemus. Seetõttu ei tohi losartaani/hüdroklorotiasiidi lastele ja noorukitele manustada.

#### Manustamisviis

Losartan Hydrochlorothiazide Actavis't võib manustada samaaegselt teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'e tabletid tuleb neelata alla koos klaasitäie veega.

Losartan Hydrochlorothiazide Actavis't võib manustada koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, sulfoonamiidi derivaatide 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.
- Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'e samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Losartaan

##### *Angioödeem*

Patsiente angioödeemi anamneesiga (näo-, huulte, kõri- ja/või keeleturse) tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

##### *Hüpotensioon ja vähenenud intravaskulaarne ruumala*

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga ja/või naatriumivaegusega patsientidel (nt suurtes annustes diureetilise ravi, piiratud soolatarbimise, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu) võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, eriti esimese annuse manustamise järgselt. Need seisundid tuleb korrigeerida enne Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'e 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, kellel 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 kahjustus*

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosihaigetel losartaani kontsentratsioon plasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleks kerge kuni mõõduka maksakahjustusega haigete ravimisel Losartan Hydrochlorothiazide Actavis't kasutada ettevaatusega. Puudub losartaanravi kasutamise kogemus raske maksakahjustuse korral. Seetõttu on raske maksakahjustusega patsientidele Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'e manustamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2)

##### *Neerufunktsiooni kahjustus*

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 olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsiendid).

Nagu ka teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenedu 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*

Hiljutise neerusiirdamisega patsientidele manustamise kogemus puudub.

##### *Primaarne hüperaldosteronism*

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid tavaliselt ei allu ravile antihüpertensiivsete ravimitega, mis avaldavad toimet inhibeerides reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi. Seetõttu ei ole Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'e kasutamine soovitatav.

##### *Koronaartõbi ja ajuveresoonkonna haigused*

Nagu iga hüpertensioonivastase ravimi puhul, võib vererõhu ülemäärane langus isheemilise kardiovaskulaarse ja ajuveresoonte haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

### *Südamepuudulikkus*

Häirunud või normaalse neerutalitlusega südamepuudulikkusega patsientidel on, nagu teistelgi 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 kasutamisel, tuleb hemodünaamiliselt olulise aordi- või mitraalklapi stenoosiga või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel olla eriti ettevaatlik.

### *Etnilised iseärasused*

Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, on losartaan ja teised angiotensiini antagonistid mustanahalistel inimestel ilmselt väiksema tõhususega vererõhu langetajad võrreldes mittemustanahalistega. 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 on äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutus. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajadusel 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 ja oksendamise korral. Nendel patsientidel tuleb sobivate intervallide järel kontrollida elektrolüütide sisaldust seerumis. Tursetega patsientidel võib kuuma ilmaga tekkida lahjenduslik hüponatreemia.

#### *Ainevahetus- ja endokriinsüsteemi häired*

Tiasiidravi võib mõjutada glükoositaluvust. Vajadusel tuleb korrigeerida diabeediravimite, sh insuliini annust (vt lõik 4.5). Tiasiidravi ajal võib latentne diabeet manifesteeruda.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada kergelt ja mööduvat seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Märkimisväärne hüperkaltsemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist tuleb tiasiidide manustamine lõpetada.

Tiasiidide manustamisega võib seostada kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist.

Teatud patsientidel võivad tiasiidid soodustada hüperurikeemia ja/või podagra teket. Kuna losartaan vähendab kusihappesisaldust, 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 Actavis on raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

#### *Muud*

Tiasiidide kasutamisel võivad ülitundlikkusreaktsioonid tekkida nii patsientidel, kellel on varem esinenud allergiat või bronhiaalastmat, kui ka neil, kellel varasem allergiaanamnees puudub. Tiasiidide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist.

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

#### Losartaan

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

Nagu ka teiste ravimite puhul, mis blokeerivad angiotensiin II või selle toimeid, võib samaaegsel kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, triamteren, amiloriid), kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel suureneka kaaliumisisaldus seerumis. Nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Nagu ka teiste naatriumi eritumist mõjutavate ravimite puhul, võib väheneda liitiumi eritumine. Seetõttu tuleb liitumisolade samaaegsel manustamisel angiotensiini II retseptori antagonistidega hoolikalt jälgida seerumi liitumitaset.

Angiotensiin II antagonistide manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes) ja mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) võib väheneda antihüpertensiivne toime. 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 ravi alustamisel kui ka regulaarselt ravimi kasutamise ajal.

Mõnedel olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsientidel võib mittesteroidsete põletikuvastaste ainete, 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.

Hüpotensiooni põhjustavad teised ained, nt tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen, amifostiin: nende ravimitega koosmanustamine, mis alandavad vererõhku kas põhi- või kõrvaltoimena, võib suurendada hüpotensiooni tekkeriski.

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 monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Hüdroklorotiasiid

Järgmiste ravimite manustamisel koos tiasiididega võib esineda koostoimeid:

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

*Diabeediravimid (suukaudsed preparaadid ja insuliin)*

Ravi tiasiididega võib mõjutada glükoositaluvust. Võib tekkida diabeediravimi annuse korrigeerimise vajadus. Metformiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest võimalik hüdroklorotiasiidi kasutamisega seotud funktsionaalse neerupuudulikkuse teke võib tekitada laktatsidoosi.

*Teised antihüpertensiivsed ravimid*  
Aditiivne toime.

*Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud*

Hüdroklorotiasiidi imendumine väheneb ioonvahetusvaikude juuresolekul. Kolestüramiini ja 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 on pressoorsete amiinide toime nõrgenemine, mis siiski ei takista nende kasutamist.

*Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)*

Võib tugevneda lihasrelaksantide toime.

*Liitium*

Diureetikumid vähendavad liitiumi eritumist neerude kaudu ja suurendavad liitiumi võimalikku toksilist toimet; 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.

### *Digitaalse glükosiidid*

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

### *Ravimid, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused*

Seerumi kaaliumisisalduse ja EKG korrapärane jälgimine on soovitatav juhul, kui losartaani/hüdroklorotiasiidi manustatakse samal ajal ravimitega, mille toimet mõjutavad seerumi kaaliumisisalduse muutused (nt digitaalse 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, vinkramiin 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.

### *Ravimi toime laboratoorsetele analüüsidele*

Kuna tiasiidid mõjutavad kaltsiumi ainevahetust, võivad nad muuta kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringu tulemusi (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 glütsürritsiin (sisaldub lagritsas)*

Hüdroklorotiasiid võib intensiivistada elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti hüpokaleemiat.

## **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

#### *Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d)*

AIIRA-sid ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri jooksul (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensuse riski kohta pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimese trimestri ajal ei ole olnud veenev, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori inhibiitoritega (AIIRA-d), võivad samasugused riskid olemas olla selle ravimiklassi jaoks. Välja arvatud juhul, kui AIIRA-ravi ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutus. Raseduse

diagnoosimisel tuleb ravi Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'ega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga.

AIIRA-ravi kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib teadaolevalt põhjustada fetotoksilisust (väheneb neerutalitlus, oligohüdramnion, koljuluude luustumise pidurdumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui kokkupuude AIIRA-dega on toimunud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerutalitluse ja kolju ultraheliuuring.

Lapsi, kelle emad on raseduse ajal saanud AIIRA-ravi, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid raseduse ajal (eriti raseduse esimesel trimestril) kasutamise kogemus on piiratud.

Loomkatsetest saadud andmed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentabarjääri. Hüdroklorotiasiid farmakoloogilise toime mehhanismi andmete põhjal võib selle kasutamine teisel ja kolmandal trimestril vähendada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiid ei tohi kasutada rasedusaegsete tursete, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, sest ravim võib vähendada plasmamahtu ja põhjustada platsenta hüpoperfusiooni, omamata kasulikku toimet haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiid ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvaesinevates olukordades, kus alternatiivseid ravivõimalusi ei saa kasutada.

#### Imetamine

##### *Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d)*

Kuna losartaani kasutamise kohta imetamise ajal informatsioon puudub, ei ole losartaani kasutamine soovitatav ja eelistatavad on alternatiivsed ravimid, millel on paremini tõestatud ohutusprofiil rinnaga toitmise ajal, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid suurtes annustes põhjustavad tugevat diureesi, mis võib pärssida rinnapiima teket. Seetõttu hüdroklorotiasiid kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui hüdroklorotiasiid kasutatakse rinnaga toitmise ajal, tuleb annused hoida nii väikesed kui võimalik.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise 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**

Alltoodud 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 ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ );

väga harv ( $\leq 1/10000$ ),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevatel andmetel alusel).



Kliinilistes uuringutes losartaani kaaliumisoola ja hüdroklorotiasiidiga ei ole esinenud kõrvaltoimeid, mis oleksid spetsiifilised sellele kombinatsioonile. Kõrvaltoimed on piirdunud nendega, mida on kirjeldatud losartaani kaaliumisoola ja/või hüdroklorotiasiidi puhul.

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

Lisaks nendele toimetele on järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid täheldatud ravimi turuletulekujärgselt.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Harv: hepatiit.

#### *Uuringud*

Harv: hüperkaleemia, ALT aktiivsuse tõus.

Täiendavad kõrvaltoimed, mis on esinenud seotuna ühe toimeainega ja mis võivad olla potentsiaalsed kõrvaltoimed losartaankaaliumi/hüdroklorotiasiidi kasutamisel, on järgmised:

#### Losartaan

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Aeg-ajalt: aneemia, Henochi-Schönleini purpura, ekhümoosid, 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, ebatavalised unenäod, unehäired, unisus, mälu halvenemine.

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: peavalu, peeringlus.

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

Teadmata: düsgeusia.

#### *Silma kahjustused*

Aeg-ajalt: nägemise hägustumine, põletus/torketunne silmas, konjunktiviit, nägemisteravuse vähenemine.

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Aeg-ajalt: peapööritus, tinnitus.

#### *Südame häired*

Aeg-ajalt: hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, sternalgia, stenokardia, II astme AV blokaad, tserebrovaskulaarne häire, müokardiinfarkt, südamepekslemine, arütmiaid (kodade fibrillatsioon, siinusbradükardia, tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste fibrillatsioon).

#### *Vaskulaarsed häired*

Aeg-ajalt: vaskuliit.

Teadmata: annusest sõltuvad ortostaatilised toimed.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Sage: köha, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninakinnisus, sinusiit, nina kõrvalkoobaste häired.

Aeg-ajalt: ebamugavustunne neelus, farüingiit, larüingiit, hingeldus, bronhiit, ninaverejooks, nohu, hingamisteede ahenemine.

#### *Seedetrakti häired*

Sage: kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, seedehäired.

Aeg-ajalt: kõhukinnisus, hambavalu, suukuivus, meteorism, gastriit, oksendamine.

Teadmata: pankreatiit.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Teadmata: maksafunktsiooni häired.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Aeg-ajalt: juuste väljalangemine, dermatiit, kuiv nahk, erüteem, nahaõhetus, valgustundlikkus, sügelus, lööve, urtikaaria, higistamine.

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Sage: lihasspasmid, seljavalu, jalavalu, müalgia.

Aeg-ajalt: käevalu, liigeste turse, põlvevalu, luu-lihaskonna valu, õlavalu, jäikus, liigeste valulikkus, artriit, puusavalu, fibromüalgia, lihasnõrkus.

Teadmata: rabdomüolüüs.

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Sage: neerupuudulikkus ja neerukahjustus.

Aeg-ajalt: öine urineerimine, sage urineerimine, kuseteede infektsioon.

#### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*

Aeg-ajalt: libiido vähenemine, erektsioonihäired/impotentsus.

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage: kurnatus, väsimus, valu rinnus.

Aeg-ajalt: näo turse, tursed, palavik.

Teadmata: gripilaadsed sümptomid ja üldine halb enesetunne.

#### *Uuringud*

Sage: hüperkaleemia, kerge hematokriti- ja hemoglobiinitaseme langus, hüpoplökeemia.

Aeg-ajalt: kerge seerumi urea- ja kreatiniinitaseme tõus.

Väga harv: maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiinitaseme tõus.

Teadmata: hüponatreemia.

#### Hüdroklorotiasiid

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Aeg-ajalt: agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, purpura, trombotsütopeenia.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: anafülaktilised reaktsioonid.

*Ainevahetus- ja toitumishäired*

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

*Psühhiaatrilised häired*

Aeg-ajalt: unetus.

*Närvisüsteemi häired*

Sage: peavalu.

*Silma kahjustused*

Aeg-ajalt: ksantopsia, mööduv nägemise hägustumine.

*Vaskulaarsed häired*

Aeg-ajalt: nekrotiseeruv angiit (vaskuliit, nahavaskuliit).

*Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Aeg-ajalt: respiratoorne distress (sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse).

*Seedetrakti häired*

Aeg-ajalt: süljenäärme põletik, spasmid, mao ärritus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus.

*Maksa ja sapiteede häired*

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

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

Teadmata: kutaanne erütematoosne luupus.

*Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt: lihaskrambid.

*Neerude ja kuseteede häired*

Aeg-ajalt: glükosuuria, interstitsiaalne nefriit, neeru düsfunktsioon, neerupuudulikkus.

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Aeg-ajalt: palavik, pearinglus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'e üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'ega tuleb lõpetada ning 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

Üleannustamise kohta inimestel on piiratud andmed. Kõige tõenäolisemad kõrvaltoimed on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda parasümpaatilisest (vagaalsest) stimulatsioonist põhjustatud bradükardia. Hüpotensiooni tekkel tuleb rakendada toetavat ravi.

Losartaan ja tema aktiivne metaboliit ei ole hemodialüüsil eemaldatavad.

#### Hüdroklorotiasiid

Sagedamini esinevad sümptomid on põhjustatud elektrolüütide väljaviimisest (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja liigsest diureesist tingitud organismi dehüdratsioonist. Kui haigele on manustatud ka südameglükosiide, võib hüpokaleemia süvendada südame rütmihäireid.

Ei ole teada, mil määral on hüdroklorotiasiid eemaldatav hemodialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Losartaan-hüdroklorotiasiid

Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'e vererõhku langetav toime on aditiivne, alandades vererõhku rohkem kui mõlemad komponendid 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 kasutamisega seotud kaaliumikadu.

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

Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'e vererõhku langetav toime püsib 24 tundi. Vähemalt aasta kestnud kliinilistes uuringutes püsis vererõhku langetav toime ravi jätkamisel. Losartan Hydrochlorothiazide Actavis'e 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. Losartan Hydrochlorothiazide Actavis on tõhus vererõhu langetaja meestel ja naistel, mustanahalistel ja mittemustanahalistel, noorematel (<65-aastased) ja eakatel (≥65-aastased) patsientidel ning tõhus kõikides hüpertensiooni staadiumites.

#### Losartaan

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

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

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

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

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

Kõha esinemissageduse hindamiseks tehtud uuringus, kus võrreldi losartaani kasutavaid patsiente AKE inhibiitoreid kasutavate patsientidega, oli kõha esinemissagedus losartaani ja hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidel sarnane ning oluliselt väiksem kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel. Lisaks saadi 16 topeltpimedat kliinilise uuringu (kokku kaasatud 4131 patsienti) koondanalüüsil teatatud kõha esinemissageduseks losartaanirühmas 3,1%, mis oli võrdne esinemissagedusega platseeborühmas (2,6%) või hüdroklorotiasiidirühmas (4,1%), samas oli esinemissagedus AKE inhibiitorite kasutamisel 8,8%.

Mittediabeetikutes hüpertensiivsetel proteiinuuriaga patsientidel vähendab losartaankaalium märkimisväärselt proteiinuuriat, albumiini ja IgG eritumist. Losartaan säilitab glomerulaarfiltratsiooni kiiruse ja vähendab filtratsioonifraktsiooni. Losartaan vähendab üldiselt seerumi kusihae sisaldust (tavaliselt <0,4 mg/dl), mis püsib ravimi pikaajalisel kasutamisel.

Losartaan ei mõjuta vegetatiivseid reflekse ega plasma noradrenaliinisaldust pikemaajalisel kasutamisel.

Vasaku vatsakese puudulikkusega haigetel andsid losartaani 25 mg ja 50 mg annused positiivse hemodünaamilise ja neurohormonaalse efekti, mida iseloomustab südameindeksi suurenemine ja kopsuarteri kiirurõhu, süsteemse vaskulaarse resistentsuse, keskmise süsteemse arteriaalse rõhu ja Südame löögisageduse vähenemine ning aldosterooni ja noradrenaliini tsirkuleeriva taseme alanemine. Hüptensiooni teke oli nendel südamepuudulikkusega haigetel annusega seotud.

#### Hüptensiooni uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kutsus losartaani üks kord ööpäevas manustamine kerge kuni mõõduka essentsiaalse hüptensiooniga patsientidel esile süstoolse ja diastoolse vererõhu statistiliselt olulise languse. Mõõtes vererõhku 24 tundi ja 5...6 tundi pärast ravimi manustamist, ei esine suuri vererõhu väärtuste kõikumisi 24 tunni jooksul; säilis loomulik ööpäevane rütm. Vererõhu langus vahetult enne uut annust oli 70...80% võrreldes 5...6 tundi pärast eelmise annuse manustamist täheldatud toimega.

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

Losartaan on võrdselt efektiivne nii naistel kui meestel, nii noorematel (vanus alla 65 a) kui vanematel hüptensiooniga patsientidel.

#### LIFE uuring

LIFE (*The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) uuring oli randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kolmekordne pimeuuring, millest võttis osa 9193 hüptensiooniga patsienti vanuses 55...80 eluaastat, kellel oli EKG uuringul kindlaks tehtud vasaku vatsakese hüpteroofia. 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 muid 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.

#### ONTARGET, VA NEPHRON-D ja ALTITUDE uuring

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 monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

#### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide reabsorptsiooni renaalseid tubulaarseid mehhanisme, suurendades otseselt naatriumi ja kloori eritumist ligikaudu võrdsetes kogustes. 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 tiasiiddiureetikumidega seotud kaaliumikao vastupidiseks.

Suukaudse manustamise järgselt algab diurees 2 tunni jooksul, saavutab maksimumi 4 tunni pärast ning kestab ligikaudu 6...12 tundi; antihüpertensiivne toime kestab kuni 24 tundi.

## **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 bioaadavus on ligikaudu 33%. Losartaani ja aktiivse metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt 1 ja 3...4 tunni pärast. Ravimi manustamisel koos standardeinega puudus toidul kliiniliselt oluline mõju losartaani plasmakontsentratsioonile.

### Jaotumine

#### *Losartaan*

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

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaar-, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri ja eritub rinnapiima.

### Biotransformatsioon

#### *Losartaan*

Ligikaudu 14% intravenoosselt või suu kaudu manustatud losartaanist muudetakse aktiivseks metaboliidiks. Suukaudse ja intravenoosse  $^{14}\text{C}$ -ga märgistatud losartaankaaliumi manustamise järgselt leiti tsirkuleeriva plasma radioaktiivsus peamiselt losartaanil ja aktiivsel metaboliidil. Ligikaudu ühel protsendil uuritavatest toimus losartaani minimaalne konversioon aktiivseks metaboliidiks.

Lisaks aktiivsele metaboliidile moodustuvad ka inaktiivsed metaboliidid, sh kaks põhimetaboliiti, mis tekivad butüüli kõrvalahela hüdroksüülimisel, ja vähemoluline metaboliit, N-2 tetrasoolglükuroniid.

### Eritumine

#### *Losartaan*

Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi plasma kliirens on vastavalt 600 ml/min ja 50 ml/min. Losartaani ja aktiivse metaboliidi renaalne kliirens on vastavalt 74 ml/min ja 26 ml/min. Suukaudsel manustamisel eritub uriiniga muutumatul kujul ligikaudu 4% ja aktiivse metaboliidina 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 2 tundi ja 6...9 tundi. 100 mg manustamisel üks kord ööpäevas ei kumuleeru losartaan ega tema aktiivne metaboliit plasmas märkimisväärselt.

Losartaan ja metaboliidid erituvad sapi ja uriiniga.

Pärast  $^{14}\text{C}$ -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*

Kerge kuni mõõduka alkohoolse maksatsirroosiga haigetele losartaani suu kaudu manustamisel oli losartaani ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioon plasmas vastavalt 5 ja 1,7 korda kõrgem 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.

Losartaan ja tema aktiivne metaboliit ei ole hemodialüüsi abil organismist eemaldatavad.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. 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 (erütrotsüüdid, hemoglobiin ja hematokrit) languse, uurea-lämmastiku tõusu seerumis, südame kaalu (ilma histoloogilise korrelaadita) vähenemise ja seedetrakti muutused (limaskestast kahjustused, haavandid, erosioonid, verejooksud).

Losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga ravitud rottidel või küülikutel ei leitud tõendeid teratogeensuse kohta. Ravimi manustamisel emasrottidele enne viljastumist ja tiinuse ajal täheldati toksilist toimet loodetele, mis avaldusid liigsete roiete arvu mõningases suurenemises 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:

Mannitool (E421)  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Povidoon (K30)  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Hüpromelloos (3cP, 50cP)  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.



### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

*Blister:*

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

*Tabletipurk:*

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

Blister (PVC/PVDC/Alumiinium) ning HDPE tabletipurk LDPE korgiga.

Blisterpakendi suurus: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Tabletipurgi suurus: 100, 250 või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

50 mg/12,5 mg: 681510

100 mg/25 mg: 681610

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.04.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

veebbruar 2016