

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lorista H 100 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi, mis vastab 91,52 mg losartaanile ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Losartanum, hydrochlorothiazidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos 83,98 mg tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged, ovaalsed, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti mõõdud: 13 mm x 8 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

Lorista H on saadaval kolme tugevusena: Lorista H 50 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid, Lorista H 100 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid, Lorista H 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Annustamine

Hüpertensioon

Losartaan ja hüdroklorotiasiid (HCTZ) 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 Lorista H tablett (50 mg losartaani/12,5 mg HCTZ) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes ei allu piisavalt Lorista H annusele, võib annust suurendada ühe Lorista H 100/25 mg tabletini (100 mg losartaani/25 mg HCTZ) üks kord ööpäevas. Maksimaalne annus on üks Lorista H 100/25 mg tablett üks kord ööpäevas.

Antihüpertensiivne toime saabub üldjuhul kolme kuni nelja nädala jooksul alates ravi algusest.

Saadaval on Lorista H 100 mg/12,5 mg tabletid (100 mg losartaani/12,5 mg HCTZ) patsientidele, kes on tiitritud annuseni 100 mg, kuid vajavad täiendavat vererõhu kontrolli.

Kasutamine neerukahjustusega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel

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

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

Kasutamine vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientidel

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

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

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

Kasutamine eakatel

Eakatel ei ole annuse korrigeerimine tavaliselt vajalik.

Lapsed

Kasutamine lastel ja noorukitel (< 18-aastased)

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

Manustamisviis

Lorista H 100 mg/12,5 mg võib manustada samaaegselt teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Lorista H 100 mg/12,5 mg tabletid tuleb neelata alla tervelt koos klaasitäie veega.

Lorista H 100 mg/12,5 mg võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus losartaani, sulfoonamiidi derivaatide (nt hüdroklorotiasiidi) 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.
- Lorista H 100 mg/12,5 mg samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Losartaan

Angioödeem

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

Hüpotensioon ja vähenenud intravaskulaarne vedelikumaht

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga ja/või naatriumivaegusega patsientidel (nt suurtes annustes diureetilise ravi, piiratud soolatarbimise, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu) võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast esimese annuse manustamist. Need seisundid tuleb korrigeerida enne Lorista H 100 mg/12,5 mg tablettide manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Elektrolüütide tasakaaluhäired

Neerukahjustuse korral on diabeediga või 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 diureetikumide, kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega või teiste ravimitega, mis võivad suurendada seerumi kaaliumisisaldust (nt trimetoprimi sisaldavad ravimid) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Maksafunktsiooni häired

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosihaigetel losartaani kontsentratsioon plasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleks kuni mõõduka maksakahjustusega haigete ravimisel Lorista H 100 mg/12,5 mg kasutada ettevaatusega. Puudub losartaani ravi kasutamise kogemus raske maksakahjustuse korral. Seetõttu on raske maksakahjustusega patsientidele Lorista H 100 mg/12,5 mg manustamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerufunktsiooni häired

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

Nagu ka teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurendada 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-angiotensiini süsteemi inhibeerivatele hüpertensioonivastastele ravimitele. Seetõttu ei ole Lorista H 100 mg/12,5 mg tablettide kasutamine soovitatav.

Koronaartõbi ja aju veresoonkonna haigus

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

Südamepuudulikkus

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

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

Rasedus

Ravi AIIRA' dega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui jätkuv AIIRA-ravi ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutus. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA' dega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

Hüdroklorotiasiid

Hüpotensioon ja vedeliku/elektrolüütide tasakaalu häired

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

Ainevahetus- ja endokriinsüsteemi häired

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

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga, põhjustades seetõttu kaltsiumi seerumitaseme mõõduka ja ajutise suurenemise. Märkimisväärne hüperkaltsseemia võib olla latentse hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidide kasutamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimiseks rakendatavate testide läbiviimist.

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

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

Maksakahjustus

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

Lorista H 100 mg/12,5 mg 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 (basaalrakk-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 nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem olnud mitte-melanoomne nahavähk, peab ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb Lorista 100 mg/12,5 mg kasutamine ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

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

Muu

Tiasiide saavatel patsientidel võivad ülitundlikkusreaktsioonid esineda koos või ilma allergilise või bronhiaalastma anamneesita. Tiasiidide kasutamisel on täheldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Lorista 100 mg/12,5 mg sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Losartaan

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

Sarnaselt teistele angiotensiin II või tema toimeid blokeerivatele ravimitele, võib ka losartaani samaaegne kasutamine koos kaaliumi säästvate diureetikumidega (nt spironolaktoon, triamteren, amiloriid), kaaliumi sisaldavate preparaatidega, kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega või teiste ravimitega, mis võivad suurendada seerumi kaaliumisisaldust (nt trimetoprimi sisaldavad ravimid) põhjustada kaaliumi kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. Nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitav.

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

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

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

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil ACE-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: losartaani samaaegne kasutamine koos nende ravimitega, mis alandavad vererõhku põhi- või kõrvaltoimena, võib tõsta hüpotensiooni riski.

Hüdroklorotiasiid

Järgmised ravimid võivad omada koostoimeid tiasiidirühma diureetikumidega:

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

Diabeediravimid (suukaudsed diabeediravimid ja insuliin)

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

Teised hüpertensiooniravimid

Aditiivne toime.

Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud

Anioone vahetavate 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.

Vasopressoorsed amiinid (nt adrenaliin)

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

Mitte-depolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin)

Võimalik on tundlikkuse suurenemine müorelaksandi toimele.

Liitium

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

Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon ja 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.

Digitaalsete glükosiidid

Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia võivad soodustada digitaalsest 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 digitaalsete glükosiidid ja arütmiaavastased ravimid) ja järgnevalt loetletud ravimid (sh osad arütmiaavastased ravimid), mille manustamisele võib järgneda *torsade de pointes* (ventrikulaarne tahhükardia) ning mille manustamisel hüpokaleemia on *torsade de pointes*'i (ventrikulaarse tahhükardia) teket soodustav tegur:

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

Kaltsiumisoolad

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

Toime laborianalüüsidele

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

Karbamasepiin

Sümptomaatilise hüponatreemia oht. Vajalik kliiniline ja bioloogiline jälgimine.

Joodi sisaldavad kontrastained

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

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

Hüdroklorotiasiid võib intensiivistada elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti hüpokaleemiat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d):

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

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensuse riski kohta AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimese trimestri jooksul ei ole olnud lõplikult kindel, kuid siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta AIIRA'dega, võivad samasugused riskid olemas olla selle ravimiklassi jaoks. Välja arvatud juhul, kui ravi AIIRA'dega ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutus. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'dega koheselt lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on ravi AIIRA'dega raseduse teisel ja kolmandal trimestril toksiline inimlootele (põhjustab vähenenud neerutalitlust, oligohüdrarnioni, pidurdab kolju luustumist) ja vastsündinule (põhjustab neerupuudulikkust, hüpotensiooni, hüperkaleemiat) (vt lõik 5.3).

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

Lapsi, kelle emad on kasutanud raseduse ajal AIIRA'sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse ajal on andmed piiratud, eriti esimesel trimestril. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Lähtudes hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle ravimi kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril kahjustada loote-platsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

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

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

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d):

Kuna puuduvad andmed Lorista H 100 mg/12,5 mg kasutamise kohta imetamise ajal, siis ei soovitata Lorista H 100 mg/12,5 mg kasutada ja tunnustatud ohutusprofiiliga alternatiivseid ravimeetodeid on eelistatavad imetamise ajal, eriti vastsündinute või enneaegsete laste imetamisel.

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiid imendub inimese rinnapiima väikestes kogustes. Tiasiidid suurtes annustes tekitavad märkimisväärset diureesi, mis võib pärssida piima tootmist. Lorista H 100 mg/12,5 mg kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Lorista H 100 mg/12,5 mg 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 autojuhtimisel või masinatega töötamisel arvestada sellega, et antihüpertensiivse raviga (eriti ravi alustamisel või annuse suurendamisel) võib mõnikord kaasneda pearinglus või uimasus.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Väga sage: $\geq 1/10$

Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$

Harv: $\geq 1/10000$ kuni $\leq 1/1000$

Väga harv: $\leq 1/10000$

Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

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

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

Lisaks nendele toimetele on ravimil turuletulekujärgselt täheldatud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit	harv
Uuringud	Hüperkaleemia, ALT aktiivsuse tõus	harv

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

Losartaan

Turuletulekujärgsest kogemusest ja kliinilistest uuringutest on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest losartaani kohta:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia, Henoch-Schönleini purpur, ekhümoos, hemolüüs	aeg-ajalt
	trombotsütopeenia	teadmata
Südame häired	hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, sternalgia, stenokardia, II astme atrioventrikulaarne blokaad, peajuveresoonte	aeg-ajalt

	häire, müokardiinfarkt, palpitatsioonid, arütmiaid (atriaalne fibrillatsioon, siinusbradükardia, tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne fibrillatsioon)	
Kõrva ja labürindi kahjustused	vertiigo, tinnitus	aeg-ajalt
Silma kahjustused	nägemise hägustumine, põletav/torkiv tunne silmades, konjunktiviit, nägemisteravuse langus	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, düspepsia	sage
	kõhukinnisus, hambavalu, suukuivus, flatulents, gastriit, oksendamine, kestev kõhukinnisus	aeg-ajalt
	pankreatiit	teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia, väsimus, valu rinnus	sage
	näopiirkonna turse, tursed, palavik	aeg-ajalt
	gripilaadsed sümptomid, üldine halb enesetunne	teadmata
Maksa ja sapiteede häired	maksafunktsiooni häired	teadmata
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus: anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem, sh kõri ja häälepilu turse, mis põhjustab hingamisteede ahenemist ja/või näo-, huulte, neelu- ja/või keeleturset; mõnedel nendest patsientidest on angioödeemist teatatud ka seoses teiste ravimite, sh AKE-inhibiitorite, varasema kasutamisega	harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia, podagra	aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihaskramp, seljavalu, valu jalgades, müalgia	sage
	valu käsivartes, liigeste turse, valu põlvedes, skeletilihaste valu, valu õlgades, jäikus, artralgia, artriit, valu puusades, fibromüalgia, lihasnõrkus	aeg-ajalt
	rabdomüolüüs	teadmata
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus	sage
	närvilisus, paresteesiad, perifeerne neuropaatia, treemor, migreen, süngoop	aeg-ajalt
	düsgeusia	teadmata
Psühhiaatrilised häired	unetus	sage
	ärevus, ärevushäire, paanikahäire, segasus, depressioon, ebanormaalsed unenäod, unehäired, unisus, mälu halvenemine	aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	neerukahjustus, neerupuudulikkus	sage
	öine urineerimine, sage urineerimine, kuseteede infektsioon	aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	libiido vähenemine, erektsioonihäired/ impotentsus	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	kõha, ülemiste hingamisteede infektsioon, ninakinnisus, sinusiit, siinuste häire	sage
	ebamugavustunne kõris, farüngiit, larüngiit, düspnoe, bronhiit, ninaverejooks, riniit, respiratoorne turse	aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	alopeetsia, dermatiit, nahakuivus, erüteem, nahaõhetus, valgustundlikkus, sügelus, lööve, urtikaaria, higistamine	aeg-ajalt

Vaskulaarsed häired	vaskuliit	aeg-ajalt
	annusega seotud ortostaatilised toimed	teadmata
Uuringud	hüperkaleemia, hematokriti ja hemoglobiini väärtuste vähene langus, hüpoglükeemia	sage
	uurea ja kreatiniini taseme vähene tõus seerumis	aeg-ajalt
	maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiini taseme tõus	väga harv
	hüponatreemia	teadmata

Hüdroklorotiasiid

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) ¹	teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, purpur, trombotsütopeenia	aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	anafülaktiline reaktsioon	harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia, hüperglükeemia, hüperurikeemia, hüpokaleemia, hüponatreemia	aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	unetus	aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	peavalu	sage
Silma kahjustused	mööduv nägemise hägustumine, ksantopsia	aeg-ajalt
	silma soonkesta efusioon, äge müoopia, äge suletudnurga glaukoom	teadmata
Vaskulaarsed häired	nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, naha vaskuliit)	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	respiratoorne distress, sh pneumoniit ja kopsuturse	aeg-ajalt
	ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)	väga harv
Seedetrakti häired	sialoadeniit, spasmid, maoärritus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus	aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	ikterus (intrahepaatiline kolestaas), pankreatiit	aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	valgustundlikkus, urtikaaria, toksiline epidermaalne nekrolüüs	aeg-ajalt
	naha erütematoosne luupus	teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihaskrambid	aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	glükosuuria, interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni häire, neerupuudulikkus	aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik, pearinglus	aeg-ajalt

¹ Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Lorista H 100 mg/12,5 mg üleannustamise ravi kohta spetsiifilised andmed puuduvad. Ravi on toetav ja sümptomaatiline. Lorista H 100 mg /12,5 mg kasutamine tuleb lõpetada ja patsienti tuleb hoolikalt jälgida. Ravivõtetest võib rakendada oksendamise esilekutsumist, eeldusel, et üleannustamisjuhtum avastati kiiresti, dehüdratsiooni ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimist ning hepaatilise kooma ja hüpotensiooni ravi vastavalt selleks kohastele protseduuridele.

Losartaan

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

Losartaani ega tema aktiivset metaboliiti ei ole võimalik hemodialüüsil eemaldada.

Hüdroklorotiasiid

Kõige sagedamini esinevad sümptomid tulenevad diureesi suurenemise tagajärjel tekkivast elektrolüütide kaotusest (hüpokaleemia, hüpokloreemia ja hüponatreemia) ning dehüdratsioonist. Kui patsiendile manustati ka digoksiini, võib hüpokaleemia süvendada südame rütmihäireid. See, millisel määral eritub hüdroklorotiasiid hemodialüüsil, ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Losartaan-hüdroklorotiasiid

Lorista H 100 mg/12,5 mg toimeained omavad aditiivset vererõhku alandavat toimet, st omavahel kombineeritult kutsuvad nad esile ulatuslikuma vererõhu languse kui kumbki koostisosa eraldi võttes. Selline toime arvatakse olevat tingitud nende toimeainete vastastikusest täiendavast toimest. Diureetilise toime tõttu põhjustab hüdroklorotiasiid reniini aktiivsuse suurenemist vereplasmas, aldosterooni sekretsiooni suurenemist, vereseerumi kaaliumitaseme langust ning angiotensiin II taseme tõusu. Losartaani manustamine põhjustab angiotensiin II kõigi füsioloogiliselt oluliste toimete blokaadi ning aldosterooni sekretsiooni inhibeerimise kaudu võib ravim vähendada diureetikumravist tingitud kaaliumikaotust.

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

Lorista H 100 mg/12,5 mg tablettide hüpertensioonivastane toime püsib 24 tunni jooksul. Vähemalt 1-aastase kestusega kliinilistes uuringutes leiti, et kogu uuringuperioodi vältel oli ravimi hüpertensioonivastane toime stabiilne. Hoolimata sellest, et ravim kutsub esile märkimisväärse vererõhu languse, ei avaldanud Lorista H 100 mg/12,5 mg manustamine südame löögisagedusele kliiniliselt märkimisväärset toimet. Kliinilistes uuringutes, milles kasutati ravimit, mille koostisse kuulusid 50 mg losartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi, vähenes 12-nädalase ravi järgselt enne ravimi manustamist istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhu väärtus keskmiselt 13,2 mmHg võrra.

Lorista H 100 mg/12,5 mg on efektiivne vererõhu langetaja nii meestel kui naistel, mustanahalistel ja mittermustanahalistel, noorematel (<65-aastased) ja eakatel (≥65-aastased) patsientidel ning tõhus kõigi hüpertensiooni raskusastmete korral.

Losartaan

Losartaan on sünteetiline suukaudselt manustatav angiotensiin II retseptorite (AT₁-alatüübi) antagonist. Tugev vasokonstriktor angiotensiin II on reniini-angiotensiini süsteemi tähtsaim aktiivne hormoon, millel on oluline osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II seondub AT₁-

retseptoritega, mida esineb paljudes kudedes (sh veresoonte silelihastes, neerupealistes, neerudes ja südames) ning indutseerib seal mitmesuguseid tähtsaid bioloogilisi reaktsioone, põhjustades muuhulgas vasokonstriksiooni ning aldosterooni vabanemist. Angiotensiin II stimuleerib ka silelihasrakkude proliferatsiooni.

Losartaan blokeerib selektiivselt AT₁-retseptorid. Nii losartaan kui ka tema farmakoloogiliselt aktiivne karboksüülhappe metaboliit (E-3174) blokeerivad kõiki angiotensiini II füsioloogiliselt olulisi toimeid nii *in vitro* kui *in vivo* tingimustes, sõltumata tema sünteesimise allikast ja meetodist.

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

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

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

Ühes uuringus, mis disainiti spetsiaalselt 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 meta-analüüsis, et spontaanselt teatatud köha esinemissagedus oli ravi korral losartaaniga (3,1%) sarnane platseeborühmas teatatud sagedusele (2,6%) või hüdroklorotiasiidirühma näitajale (4,1%) – samas kui AKE inhibiitorit saanud patsientidel oli köha esinemissagedus 8,8%.

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

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

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

Hüpertensiooni uuringud

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

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

Losartaani toime on samaväärne nii meessoost kui naissoost patsientidel, nii noorematel (<65-aastastel) kui eakatel hüpertensiooniga patsientidel.

LIFE-uuring

LIFE (*The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) uuring oli randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kolmekordne pimeuuring, millest võttis osa 9193 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55...80 eluaastat, kellel oli EKG uuringul kindlaks tehtud vasaku vatsakese hüpertroofia. Patsiendid randomiseeriti saama 50 mg losartaani või 50 mg atenoolooli 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 atenoolooli 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 atenoolooliga. See oli peamiselt tingitud insuldi esinemissageduse vähenemisest. Losartaani manustamisel vähenes insuldi tekkerisk 25% võrreldes atenoolooliga ($p = 0,001$, 95% usaldusvahemik 0,63...0,89). Kardiovaskulaarse surma ja müokardiinfarkti esinemissagedus ei erinenud oluliselt ravirühmade vahel.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva 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 tiasiididiureetikum. Tiasiididiureetikumide antihüpertensiivse toime täpne mehhanism on ebaselge. Tiasiidid mõjutavad elektrolüütide reabsorptsioonimehhanisme distaalsetes

neerutuubulites, suurendades otseselt naatriumi- ja kloriidioonide eritumist peaaegu võrdsetes koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust ja aldosterooni sekretsiooni koos sellest tuleneva kaaliumi- ja bikarbonaadikao suurenemisega uriinis ning seerumi kaaliumisisalduse vähenemisega. Reniini-aldosterooni ühendust vähendab angiotensiin II ja seetõttu muudab manustamine koos angiotensiin II retseptori antagonistidega tiasiiddiureetikumidega seotud kaaliumikao vastupidiseks.

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

Mitte-melanoomne nahavähk

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Losartaan

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

Jaotumine

Losartaan

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

Hüdroklorotiasiid

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

Biotransformatsioon

Losartaan

Ligikaudu 14% intravenoosselt või suu kaudu manustatud losartaanist transformeerub aktiivseks metaboliidiks. ^{14}C -märgistatud losartaankaaliumi suukaudsel ja intravenoossel manustamisel moodustas detekteeritud tsirkuleerivast radioaktiivsest signaalist peamise osa losartaani ja losartaani

aktiivse metaboliidi koostisse kuuluva märgise signaal. Losartaani minimaalsed muundumised aktiivseks metaboliidiks on täheldatud ainult 1% uuritud isikutest.

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

Eritumine

Losartaan

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

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

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

Hüdroklorotiasiid

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

Patsientide erirühmad

Losartaan-hüdroklorotiasiid

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

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 ja tema aktiivset metaboliiti ei ole võimalik hemodialüüsil elimineerida.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldfarmakoloogia, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Losartaani/hüdroklorotiasidi kombinatsiooni toksilisuse potentsiaali hinnati kuni 6 kuud kestval korduval suukaudsel manustamisel rottidele ja koertele ning nendes

uuringutes tekkinud muutused olid peamiselt põhjustatud losartaanist. Losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamine kutsus esile punavere parameetrite (erütrotsüütide arv, 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 emastele rottidele enne viljastumist ja tiinuse ajal täheldati toksilist toimet loodetele, mis avaldusid liigsete roiete arvu mõningasest suurenemisest F1 põlvkonnas. Nagu ainult losartaaniga tehtud uuringutes, täheldati kõrvaltoimeid loodetele ja vastsündinutele, sealhulgas toksilisi toimeid neerudele ja loodete surma juhul, kui tiinetele rottidele manustati losartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni gestatsiooni hilisperioodil ja/või laktatsiooni ajal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Makrogool 4000
Talk
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

HDPE tabletipurk:

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

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (PVC/PVDC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 112 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.
Polüetüleenist (HDPE, valge) tabletipurk avamist tuvastada võimaldava polüpropüleenist (PP, valge) korgiga: 100 õhukese polümeerikattega tabletti kartongkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

704910

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.09.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2022