

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tenloris, 50 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tenloris, 50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tenloris, 100 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tenloris, 100 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tenloris 50 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg kaaliumlosartaani ja 6,94 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg amlodipiinile.

Tenloris 50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg kaaliumlosartaani ja 13,88 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg amlodipiinile.

Tenloris 100 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg kaaliumlosartaani ja 6,94 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg amlodipiinile.

Tenloris 100 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg kaaliumlosartaani ja 13,88 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg amlodipiinile.

INN. *Losartanum, amlodipinum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos

	50 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablett	50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablett	100 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablett	100 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablett
laktoos	51,95 mg	51,95 mg	103,88 mg	103,88 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

50 mg/5 mg: õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikasoranžid, ovaalsed (15 mm x 7 mm), veidi kaksikkumerad.

50 mg/10 mg: õhukese polümeerikattega tabletid on punakaspruunid, ovaalsed (15 mm x 7 mm), veidi kaksikkumerad.

100 mg/5 mg: õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ovaalsed (18 mm x 9 mm), kaksikkumerad.

100 mg/10 mg: õhukese polümeerikattega tabletid on helepruunikaskollased, ovaalsed (18 mm x 9 mm), kaksikkumerad.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel losartaani ja amlodipiini samade annuste koosmanustamine on taganud piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tenloris´e soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Fikseeritud kombinatsioonravi ei sobi ravi alustamiseks.

Enne ravi alustamist Tenloris´ega peavad patsiendid olema kontrollitud mõlema monopreparaadi koosmanustamisega stabiilses annuses. Tenloris´e annus sõltub eelnevalt kombinatsioonis kasutatud individuaalsete preparaatide annusest.

Kui on vajalik annust muuta, siis tuleb toimeainete annused individuaalselt tiitrida.

Eakad

Eakatele soovitatakse tavalist annustamist, kuid annust tuleb tõsta ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad ja nooremad patsiendid taluvad samu amlodipiini annuseid sarnaselt hästi.

Eakatel ei ole tavaliselt vaja losartaani annust muuta, kuid ettevaatlik tuleb olla 25 mg losartaaniga ravi alustamisel üle 75 aastastel patsientidel.

Vähenenud vedelikumahuga patsiendid

Vähenenud vedelikumahuga patsientidel (nt kes kasutavad suurtes annustes diureetikume), soovitatakse ravi alustada 25 mg losartaaniga ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravi alustamisel Tenloris´e annust kohandada (vt lõik 4.4).

Kuna amlodipiini plasmakontsentratsiooni muutused ei ole korrelatsioonis neerukahjustuse määraga, on soovitatav kasutada tavalist annust. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Neerukahjustusega ja hemodialüüsil olevate patsientide puhul ei ole vajalik losartaani algannust kohandada.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse esinemisel on Tenloris vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Anamneesis maksakahjustuse esinemisel tuleb losartaani kasutada väiksemates annustes.

Ravikogemus raske maksakahjustusega patsientidel puudub.

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole amlodipiini annus kindlaks määratud, seega tuleb alustada väikseimast annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Amlodipiini farmakokineetikat ei ole uuritud raske maksakahjustuse korral.

Lapsed

Tenloris´e ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud.

Tenloris´t ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel.

Manustamisviis

Tenloris't võib kasutada koos toiduga või ilma. Tenloris't on soovitatav võtta koos vähesese veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raseduse 2. ja 3. trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksakahjustus.
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljutuse obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

Tenloris'e samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

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

Hüpotensioon ja elektrolüütide/vedelikumahu tasakaaluhäired

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 või pärast annuse suurendamist. Need seisundid tuleb korrigeerida enne Tenloris'e tablettide manustamist või alustada ravi väiksema annusega (vt lõik 4.2).

Elektrolüütide tasakaaluhäired

Neerukahjustuse korral on diabeediga või diabeedita haigetel elektrolüütide tasakaaluhäirete esinemine tavaline ja need tuleb korrigeerida. II tüüpi diabeeti põdevatel nefropaatiaga patsientidel läbiviidud kliinilises uuringus oli losartaaniga ravitud patsientide rühmas hüperkaleemia esinemissagedus kõrgem kui platseeborühmas (vt lõik 4.8). 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 samaaegne manustamine koos kaaliumi säästvate diureetikumidega, kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Neeru siirdamine

Hiljuti neerusiirdamise läbinud patsientide puhul kogemus Tenloris'ega puudub.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei reageeri tavaliselt reniini-angiotensiinisüsteemi inhibiitivatele hüpertensioonivastastele ravimitele. Seetõttu ei ole Tenloris'e kasutamine soovitatav.

Koronaartõbi ja aju veresoonekonna haigus

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

Südamepuudulikkusega patsiendid

Häirunud või normaalse neerufunktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel on, nagu teistegi reniini-angiotensiinisüsteemi kaudu toimivate ravimite manustamisel, arteriaalse hüpotensiooni ja (sageli ägeda) neerukahjustuse tekkerisk. Losartaani kasutamise kohta pole piisavalt ravikogemust südamepuudulikkusega patsientidel, kellel esineb kaasvalt raske neerukahjustus, raske

südamepuudulikkusega (NYHA, New Yorgi südameassotsiatsiooni IV klass), ja südamepuudulikkusega kaasuva sümptomaatilise eluohtliku südamearütmiaiga patsientidel. Seetõttu tuleb neil patsientidel losartaani kasutada ettevaatusega. Losartaani ja beetablokaatori kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Kaltsiumkanali blokaatoritega, nagu amlodipiin Tenloris´es, tuleb südamepuudulikkusega patsiente ravida ettevaatlikult, kuna nende kasutamisel võib suureneda kardiovaskulaarsete tüsistuste ja suremuse risk. Raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsientidel läbiviidud pikaajalises platseebokontrollitud uuringus oli amlodipiiniga ravitute rühmas kopsuturse juhtude arv suurem võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1).

Maksakahjustusega patsiendid

Tenloris´t ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused kõrgemad; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Amlodipiini manustamist tuleb seetõttu alustada annustamisvahemiku väiksemast annusest ja ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel.

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosihaigetel losartaani kontsentratsioon plasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleb anamneesis maksakahjustusega haigete ravimisel kasutada väiksemat annust. Puudub losartaani ravi kasutamise kogemus raske maksakahjustuse korral. Seetõttu ei tohi raske maksakahjustusega patsientidele losartaani manustada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

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 olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsiendid). Nagu ka teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib ka mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suureneda 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.

Amlodipiini võib sellistel patsientidel kasutada tavalistes annustes. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Kasutamine eakatel patsientidel

Eakatel tuleb olla annuse suurendamisel ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

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.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) 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 kindlaksmääratud ohutus raseduse ajal kasutamiseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

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 madalama reniinitaseme suurem esinemissagedus mustanahaliste hüpertooniahaigete seas.

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

Lapsed

Amlodipiini/losartaani ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Tenloris sisaldab laktoosi ja naatriumi

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonile omased koostoimed

Tenloris'e ja teiste ravimitega ei ole koostoime uuringuid läbi viidud.

Losartaaniga seotud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada losartaani hüpotensiivset toimet. Hüpotensiooni tekkerisk võib suureneda kasutamisel koos teiste ravimitega, mille kõrvaltoime võib olla hüpotensioon (nagu tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen ja amifostiin).

Losartaan metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP) 2C9 poolt vahendatuna aktiivseks süsihappe metaboliidiks. Kliinilises uuringus leiti, et flukonasool (CYP2C9 inhibiitor) vähendab aktiivse metaboliidi hulka ligikaudu 50%. Leiti, et losartaani samaaegsel kasutamisel koos rifampitsiiniga (ainevahetuse ensüümide indutseerija) vähenes aktiivse metaboliidi hulk plasmas 40%. Nende toimete kliiniline olulisus on teadmata. Samaaegsel manustamisel koos fluvastatiiniga plasmakontsentratsioon muutusi ei leitud (nõrk CYP2C9 inhibiitor).

Sarnaselt teistele angiotensiin II või tema toimeid blokeerivatele ravimitele põhjustab ka losartaani samaaegne kasutamine koos kaaliumi säästvate ravimitega (nt kaaliumi säästvad diureetikumid: amiloriid, triamtereen, spironolaktoon) või kaaliumitaset tõstvate ravimitega (nt hepariin), kaaliumi sisaldavate preparaatide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega kaaliumi kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. Nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Liitiumi ja AKE-inhibiitorite koos kasutamisel on esinenud pöörduvat liitiumi kontsentratsiooni tõusu ning toksilisust. Väga harva on sellest teatatud ka angiotensiin II retseptoritega koos kasutamisel. Losartaani ja liitiumi tohib koos kasutada ettevaatusega. Kui kombinatsioonravi osutub hädavajalikuks, on soovitatav liitiumi taset seerumis regulaarselt jälgida.

Angiotensiin II antagonistide manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d) (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Samaaegne angiotensiin II antagonistide või diureetikumide ja MSPVA-de manustamine võib neerutalitluse häirimise riski

suurendada, sealhulgas on võimalik ka ägeda neerupuudulikkuse teke, ja suurendada seerumi kaaliumisisaldust, seda 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.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerutalitluse langus (k.a äge neerupuudulikkus) esinemissageduse tõusuga, võrreldes vaid ühe RAAS-ile mõjuva ravimi kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid: amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini eksootsiooni olulist suurenemist, mille tulemusena suureneb hüpotensiooni risk. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad: samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, harilik naistepuna) puhul.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahlagaga ei ole soovitatav, kuna mõnedel inimestel võib amlodipiini biosaadavus suurenedada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon): loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmia ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiin).

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime tugevdab teiste vererõhku langetavate ravimite toimet.

Takroliimus: Manustamisel koos amlodipiiniga on risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks tuleb amlodipiini manustamisel takroliimusega ravitavatele patsientidele nende takroliimuse plasmakontsentratsiooni hoolikalt jälgida ja vajadusel takroliimuse annust kohandada.

Imetajate rapamütsiini märklaaua (mTOR) inhibiitorid: mTOR inhibiitorid nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

Klaritromütsiin: Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini koos amlodipiiniga saavatel patsientidel on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini koosmanustamisel klaritromütsiiniga on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine.

Tsüklosporiin: Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või muudel populatsioonidel tehtud, välja arvatud neerusiirdamise patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Kaaluda tuleb tsüklosporiini sisalduse jälgimist neerusiirdamise patsientidel, kes saavad amlodipiini ja vajadusel tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

Simvastatiin: 10 mg amlodipiini mitmikannuste ja 80 mg simvastatiini koosmanustamine suurendas simvastatiini taset 77% võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini saavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata kuni 20 mg-ni ööpäevas.

Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini, või varfariini farmakokineetikas.

Lapsed

Koostoimete uuringuid lastega ei ole läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Losartaan

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 lõplik, 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 kindlaksmääratud ohutus raseduse ajal kasutamiseks.

Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-dega koheselt lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on ravi AIIRA-dega raseduse teisel ja kolmandal trimestril fetotoksiline (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, kolju luustumise aeglustumine) ja vastsündinule toksiline (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui ravi AIIRA-dega on toimunud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringuga.

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

Amlodipiin

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Amlodipiini kasutamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

Imetamine

Losartaan

Puudub informatsioon losartaani kasutamise kohta imetamise ajal.

Amlodipiin

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

Seetõttu ei ole soovitatav Tenloris't kasutada ning imetamise ajal, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel, on soovitatav kasutada alternatiivset parema ohutusprofiiliga ravimit..

Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peosas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

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 peeringlus või uimasus. Soovitatav on olla ettevaatlik, eriti ravi alustamisel.

Amlodipiin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui patsiendil esinevad amlodipiini manustamise järgselt peeringlus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonikiirus olla vähenenud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Losartaan

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini raporteeritud kõrvaltoime oli peeringlus.

Amlodipiin

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed ravi ajal on unisus, peeringlus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu turse, tursed ja väsimus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Amlodipiini või losartaani eraldi kasutamisel esinenud ja MedDRA klassifikatsiooni kohaselt organsüsteemide kaupa klassifitseeritud kõrvaltoimete esinemissagedused on määratud järgmiselt:

- väga sage ($\geq 1/10$)
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- väga harv ($< 1/10\ 000$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus	
		Amlodipiin	Losartaan
Infektsioonid ja infestatsioonid	Urotrakti infektsioonid	-	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukotsütopeenia	Väga harv	-
	Trombotsütopeenia	Väga harv	Teadmata
	Aneemia	-	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	-	Harv
	Angioödeem*	Väga harv	Harv
	Vaskuliit**	-	Harv
	Ülitundlikkusreaktsioonid	Väga harv	Harv

Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia	Väga harv	-
Psühhiaatrilised häired	Unetus, meeleoluhäired (sh ärevus)	Aeg-ajalt	-
	Depressioon	Aeg-ajalt	Teadmata
	Segasusseisund	Harv	-
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage	Sage
	Unisus	Sage	Aeg-ajalt
	Peavalu	Sage	Aeg-ajalt
	Unehäired	-	Aeg-ajalt
	Paresteesia	Aeg-ajalt	-
	Hüpesteesia	Aeg-ajalt	-
	Treemor	Aeg-ajalt	-
	Düsgeusia	Aeg-ajalt	Teadmata
	Sünkoop	Aeg-ajalt	
	Hüpertoonia, perifeerne neuropaatia	Väga harv	-
	Migreen	-	Teadmata
	Ekstrapüramidaalne häire	Teadmata	-
	Silma kahjustused	Nägemishäired (sh diploopia)	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	-	Sage
	Tinnitus	Aeg-ajalt	Teadmata
Südame häired	Südamepekslemine	Sage	Aeg-ajalt
	Stenokardia	-	Aeg-ajalt
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)	Aeg-ajalt	-
	Müokardiinfarkt	Väga harv	-
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	Sage	-
	(Ortostaatiline) hüpotensioon (sh annusega seotud ortostaatilised toimed) ^{ll}	-	Aeg-ajalt
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt	-
	Vaskuliit	Väga harv	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Sage	-
	Nohu	Aeg-ajalt	-
	Kõha	Aeg-ajalt	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage	Aeg-ajalt
	Iiveldus, düspepsia, sedehyäired (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)	Aeg-ajalt	-
	Oksendamine, suukuivus	Aeg-ajalt	-
	Kõhukinnisus	-	Aeg-ajalt
	Gastriit, igemete hüperplaasia	Väga harv	-
	Kõhulahtisus	-	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit	Väga harv	Harv
	Pankreatiit	Väga harv	Teadmata
	Maksafunktsiooni häired	-	Teadmata
	Ikterus	Väga harv	-
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus***	Väga harv	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Alopeetsia, purpur, nahavärvimuutused, liighigistamine, eksanteem	Aeg-ajalt	-
	Sügelus	Aeg-ajalt	Teadmata
	Urtikaaria	Aeg-ajalt	Teadmata

	Fotosensitiivsus	Väga harv	Teadmata
	Multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem	Väga harv	-
	Toksiline epidermaalne nekroolüüs	Teadmata	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Pahkluu turse, lihaskrambid	Sage	
	Lihavalu	Aeg-ajalt	Teadmata
	Liigesvalu	Aeg-ajalt	Teadmata
	Rabdomüolüüs	-	Teadmata
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus	Aeg-ajalt	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsiooni häired / impotentsus	Aeg-ajalt	Teadmata
	Günekomastia	Aeg-ajalt	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage	Aeg-ajalt
	Tursed	Väga sage	Aeg-ajalt
	Asteenia	Sage	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt	Teadmata
	Valu	Aeg-ajalt	-
	Valu rinnus	Aeg-ajalt	
	Gripitaolised sümptomid	-	Teadmata
Uuringud	Hüperkaleemia	-	Sage
	Alaniinaminotransferaasi (ALAT) tõus [§]	-	Harv
	Hüponatreemia	-	Teadmata
	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	Aeg-ajalt	-

*Sealhulgas kõri-, neelu-, näo-, huulte, kurgu ja/või keeleturse (põhjustades obstruktsiooni hingamisteedes), mõnedel neist patsientidest on varasemalt esinenud angioödeemi seoses teiste ravimite manustamisega, sealhulgas AKE inhibiitoritega.

**Kaasa arvatud Henochi-Schönleini purpur.

|| Eriti neil patsientidel, kellel kaasub intravaskulaarse mahu kahanemine, nt. raske südamepuudulikkusega patsiendid või suurtes annustes diureetikume kasutavad patsiendid.

§ Tavaliselt möödus ravi katkestamisel.

***Enamasti seotud kolestaasiga.

Losartaan

Kõrvaltoimete esinemissagedus platseeboga kontrollitud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgne kogemus.

Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus vastavalt näidustusele			Muud
	Vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsed patsiendid	Krooniline südamepuudulikkus	Hüpertensioon ja II tüüpi diabeet koos neeruhaigusega	Turuletulekujärgne kogemus
Vere ja lümfisüsteemi häired				
Aneemia		Sage		Teadmata
Trombotsütopeenia				Teadmata
Immuunsüsteemi häired				
Ülitundlikkusreaktsioonid, anafülaktilised reaktsioonid, angiödeem* ja vaskuliit**				Harv
Psühhiaatrilised häired				
Depressioon				Teadmata

Närvisüsteemi häired				
Pearinglus	Sage	Sage	Sage	
Unetus				
Peavalu		Aeg-ajalt		
Unehäired				
Paresteesiad		Harv		
Migreen				Teadmata
Maitsetundlikkuse häired				Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused				
Vertiigo	Sage			
Tinnitus				Teadmata
Südame häired				
Palpitatsioonid				
Stenokardia				
Minestamine		Harv		
Kodade virvendus		Harv		
Tserebrovaskulaarne häire		Harv		
Vaskulaarsed häired				
(Ortostaatiline) hüpotensioon (sh annusega seotud ortostaatilised toimed)		Sage	Sage	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Düspnoe		Aeg-ajalt		
Köha		Aeg-ajalt		Teadmata
Seedetrakti häired				
Kõhuvalu				
Kõhukinnisus				
Kõhulahtisus		Aeg-ajalt		Teadmata
Iiveldus		Aeg-ajalt		
Oksendamine		Aeg-ajalt		
Maksa ja sapiteede häired				
Pankreatiit				Teadmata
Hepatiit				Harv
Maksafunktsiooni häired				Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Urtikaaria		Aeg-ajalt		Teadmata
Sügelus		Aeg-ajalt		Teadmata
Lööve		Aeg-ajalt		Teadmata
Valgustundlikkus				Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				
Müalgia				Teadmata
Liigesevalu				Teadmata
Rabdomüolüüs				Teadmata
Neerude ja kuseteede häired				
Neerukahjustus		Sage		
Neerupuudulikkus		Sage		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				
Ereksioonihäired / impotentsus				Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Asteenia	Sage	Aeg-ajalt	Sage	
Väsimus	Sage	Aeg-ajalt	Sage	

Tursed				
Halb enesetunne				Teadmata
Uuringud				
Hüperkaleemia		Aeg-ajalt [†]	Sage [‡]	
Alaniinaminotransferaasi (ALT) tõus [§]				
Vere urea, seerumi kreatiniini- ja kaaliumitaseme tõus		Sage		
Hüponatreemia				Teadmata
Hüpoplükeemia			Sage	

*Sealhulgas kõri-, neelu-, näo-, huulte, kurgu- ja/või keeleturse (põhjustades hingamisteede obstruktsiooni); mõnedel neist patsientidest oli varasemalt esinenud angioödeemi seoses teiste ravimite, sh AKE inhibiitorite kasutamisega.

**Sealhulgas Henochi-Schönleini purpur.

||Eriti vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientidel, nt raske südamepuudulikkusega või suuri diureetikumi annuseid saavatel patsientidel.

† Sage patsientidel, kes kasutasid 50 mg asemel 150 mg losartaani.

‡Nefropaatiaga II tüüpi diabeeti põdevate patsientide kliinilises uuringus esines 9,9%-l losartaani kasutanud patsientidel >5,5 mmol/l hüperkaleemia võrreldes 3,4% platseebot saanud patsientidest.

§ Tavaliselt möödus ravimi kasutamise lõpetamisel.

Neerude ja kuseteede häired:

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tulemusena on riskigrupi patsientidel esinenud neerufunktsiooni häireid, sh neerupuudulikkust. Need neerufunktsiooni muutused võivad olla ravi katkestamisel pöörduvad (vt lõik 4.4).

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

Mürgistuse sümptomid

Senistel andmetel võib suur amlodipiini üleannustamine põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ning võimalikku reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatud on ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sealhulgas surmaga lõppevat šokki.

Losartaani üleannustamise kohta inimestel on andmeid piiratud. Kõige tõenäolisemalt avaldub üleannustamine hüpotensiooni ja tahhükardiana. Parasümpaatilise (vagaalse) stimulatsiooni tulemusena võib tekkida bradükardia.

Mürgistuse ravi

Mõnikord on otstarbekas teha maoloputus. Pärast suukaudset ravimi sissevõtmist on näidustatud piisava koguse aktiivsõe manustamine. Aktiveeritud sõe manustamine tervetele vabatahtlikele kuni kaks tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas tunduvalt amlodipiini imendumist.

Tenloris'e üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset südameveresoonekonda toetavat ravi, sealhulgas südame- ja hingamisfunktsiooni regulaarset jälgimist, jäsemete ülestõstmist, ning ringleva vere mahu ja uriinikoguse jälgimist. Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib kasutada vasokonstriktorit, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Intravenoosne kaltsiumglükonaat võib aidata pöörata kaltsiumikanaliteblokaatori toimeid. Nii losartaan kui amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsi teel eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumkanali blokaatorid; ATC-kood: C09DB06

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 bioloogilisi reaktsioone, põhjustades muuhulgas vasokonstriktiooni 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 ionkanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis. Peale selle ei inhibeeri losartaan AKE-d (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.

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-aastased) kui eakatel hüpertensiooniga patsientidel.

LIFE-uuring

LIFE (*The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) uuring oli randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kolmekordne pimeuuring, millest võttis osa 9193 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55...80 aastat, kellel oli EKG uuringul kindlaks tehtud vasaku vatsakese hüpertroofia. Patsiendid randomiseeriti saama 50 mg losartaani või 50 mg atenolooli üks kord ööpäevas. Kui vererõhu sihtväärtust (< 140/90 mmHg) ei õnnestunud saavutada, siis lisati kõigepealt hüdroklorotiasiid (12,5 mg) ja edasise vajaduse korral võis suurendada losartaani või atenolooli annust 100 mg-ni üks kord ööpäevas. Kui see oli vajalik vererõhu sihtväärtuse saavutamiseks, lisati teisi antihüpertensiivseid ravimeid, välja arvatud AKE inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid või beetablokaatorid.

Keskmine jälgimise aeg oli 4,8 aastat.

Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne haigestumuse ja suremuse ühishäitaja, mida mõõdeti kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud esinemissageduse vähenemise järgi. Kahes grupis langes vererõhk märkimisväärselt sarnaste tasemeteni. Esmase kombineeritud tulemusnäitaja riski vähendas losartaan 13,0% ($p=0,021$, 95% usaldusvahemik 0,77...0,98) võrreldes atenolooliga. See oli peamiselt tingitud insuldi esinemissageduse vähenemisest. Losartaani manustamisel vähenes insuldi tekkerisk 25% võrreldes atenolooliga ($p = 0,001$, 95% usaldusvahemik 0,63...0,89). Kardiovaskulaarse surma ja müokardiinfarkti esinemissagedus ei erinenud oluliselt ravirühmade vahel.

Rass

LIFE uuringus oli losartaaniga ravitud mustanahalistel patsientidel kõrgem risk esmase kombineeritud tulemusnäitaja esinemiseks, st kardiovaskulaarne juhtum (nt. müokardiinfarkt, kardiovaskulaarne surm) ning eeskätt insult, võrreldes atenolooliga ravitud mustanahaliste patsientidega. Seetõttu ei laiene losartaani toimed võrreldes atenolooliga LIFE uuringust (kardiovaskulaarne haigestumus/suremus) mustanahalistele hüpertensiooni ja vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsientidele.

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 südame- või ajuveresoonkonna haigusega või II. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente.

VA NEPHRON-D hõlmas II 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 monoteraapiaga 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 II 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 kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiioonide antagonist) ning pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini vererõhku alandav toime on tingitud veresoonte seinte silelihaste otsesest lõõgastamisest. Täpne mehhanism, kuidas amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole veel täielikult välja selgitatud, kuid on teada, et ta alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ning seeläbi alandab perifeerset vaskulaarset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Kuna südame lõõgisagedus jääb samaks, väheneb alanenud koormusega südames energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
2. Amlodipiini toimetehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapniku varustust koronaarspasmide (Prinzmetali või variantne stenokardia) korral.

Hüpertooniahaigetel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis kogu 24 tunniks. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

Stenokardia korral pikendab amlodipiini ühekordne manustamine ööpäevas patsiendi üldist kehalise koormuse aega, stenokardia algusaega ja ST segmenti 1 mm-se depressiooni aega, ja vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui glütserültrinitraadi kasutamise vajadust.

Amlodipiini kasutamisel ei ole täheldatud metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas, seega sobib amlodipiin kasutamiseks ka haigetele, kes põevad astmat, diabeeti või podagrat.

Kasutamine koronaararterite haigusega (Coronary Artery Disease, CAD) patsientidel

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste sündmuste vältimisel koronaararterite haigusega (CAD) patsientidel on hinnatud sõltumatus mitmekesuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebkontrollitud uuringus *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT), mis hõlmas 1997 patsienti. Neist 663 patsienti raviti amlodipiiniga annuses 5...10 mg, 673 patsienti raviti enalapriiliga annuses 10...20 mg, ja 655 patsienti raviti platseeboga lisaks tavaravile statiinide, beetablokaatorite, diureetikumide ja aspiriiniga 2 aasta jooksul. Tabelis 1 on toodud efektiivsuse võtmetulemused. Need tulemused näitavad, et ravi amlodipiiniga oli seotud väiksema arvu hospitaliseerimistega stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu koronaararterite haigusega patsientidel.

Tabel 1. Oluliste kliiniliste lõpptulemuste esinemissagedus uuringus CAMELOT					
Tulemused	Kardiovaskulaarsete tüsistuste arv (%)			Amlodipiin vs platseebo	
	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Riskisuhe (95% CI)	p-väärtus
Esmane tulemusnäitaja					
Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54...0,88)	0,003
Üksikkomponendid					
Koronaarne revaskularisatsioon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54...0,98)	0,03
Hospitaliseerimine stenokardia tõttu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41...0,82)	0,002
Mitteletaalne müokardiinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37...1,46)	0,37
Insult või TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19...1,32)	0,15
Kardiovaskulaarne surm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48...12,7)	0,27
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14...2,47)	0,46
Elustamine südameseiskuse tõttu	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04

Uus perifeerne veresoontehaigus	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	0,24
Lühendid: CI – usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>); TIA – transitoorne isheemiline atakk.					

Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel

Uuemate medikamentoosete ravimeetodite võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks tehtava hüpertensioonivastase ja lipiide vähendava ravi uuringuks (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT*): amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esimese rea ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või vanemad ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve riskitegur, mis hõlmas müokardiinfarkti või insulti anamneesis (>6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist) või tõestust muu aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse kohta (üldskoor 51,5%), II tüüpi diabeeti (36,1%), HDL-kolesterooli <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofiat (20,9%) või suitsetamist käesoleval hetkel (21,9%).

Esmase tulemusnäitaja komponentideks olid letaalne koronaartõbi või mitteletaalne müokardiinfarkt. Oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi vahel puudus: RR 0,98, 95% usaldusvahemik (0,90...1,07), $p=0,65$. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95%usaldusvahemik (1,25...1,52), $p<0,001$]. Sellele vaatamata puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96 95% usaldusvahemik (0,89...1,02), $p=0,20$.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

NYHA II...IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel läbiviidud hemodünaamiliste parameetrite ja füüsilist koormust hõlmavates kontrollitud uuringutes on näidatud, et amlodipiin ei põhjusta füüsilise koormuse taluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni suuruse ja kliiniliste sümptomite alusel otsustades patsientide kliinilise seisundi halvenemist.

Platseebokontrolliga uuringus (PRAISE), mille eesmärgiks oli hinnata amlodipiini toimet NYHA III...IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega haigetel, kes said samaaegselt raviks digoksiini, diureetikume ja AKE-inhibiitoreid, selgus, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega suremuse ega kombineeritud haigestumuse-suremuse riski.

Amlodipiini kasutamise pikaajases platseebokontrollitud uuringus (PRAISE-2) NYHA III ja IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid kliinilised sümptomid või isheemiatõvele viitava või selle põhahaiguse objektiivsete uuringute leid ning kes said raviks AKE-inhibiitorite, digitaalse ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud amlodipiini üldist kardiovaskulaarset suremust. Samade patsientide grupis põhjustas amlodipiin platseebogrupiga võrreldes kopsuturse esinemise sagenemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Losartaan

Suukaudsel manustamisel imendub losartaan hästi ja läbib esmase maksapassaaži, mille käigus moodustuvad losartaanist aktiivne karboksüülhappe metaboliit ja teised inaktiivsed metaboliidid. Losartaani tablettide puhul on süsteemne biosaadavus ligikaudu 33%. Losartaani keskmine

maksimaalne kontsentratsioon kujuneb ühe tunni jooksul ning tema aktiivsel metaboliidil 3...4 tunni jooksul.

Amlodipiin

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Losartaan

Losartaan ja tema aktiivne metaboliit seonduvad mõlemad vereplasma valkudega rohkem kui 99 % ulatuses, peamiselt albumiiniga. Losartaani jaotusruumala on 34 liitrit.

Amlodipiin

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringutes on näidatud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Losartaan

Ligikaudu 14% intravenoosselt või suu kaudu manustatud losartaanist transformeerub aktiivseks metaboliidiks. ¹⁴C-märgistatud kaaliumlosartaani suukaudsel ja intravenoossel manustamisel moodustas detekteeritud tsirkuleerivast radioaktiivsest signaalist peamise osa losartaani ja losartaani aktiivse metaboliidi koostisse kuuluva märgise signaal. Losartaani minimaalset muundumist aktiivseks metaboliidiks on täheldatud ainult 1% uuritud isikutest.

Lisaks aktiivsele metaboliidile moodustuvad ka inaktiivsed metaboliidid.

Amlodipiin

Amlodipiin metaboliseeritakse intensiivselt inaktiivseteks metaboliitideks..

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 kaaliumlosartaani kuni 200 mg suukaudsete annuste korral lineaarne.

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

Losartaan ja tema metaboliidid erituvad nii sapi kui uriiniga. Kui inimestele manustati suukaudselt/intravenoosselt ¹⁴C-märgistatud losartaani, eritus 35 % / 43 % radioaktiivselt märgistatud ainetest uriiniga ja 58 % / 50 % väljaheitega.

Amlodipiin

Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning see on kooskõlas ühekordse annustamisega ööpäevas. Uriiniga eritub 10% amlodipiini muutumatul kujul ning 60% metaboliitidena.

Neerukahjustus

Losartaan

Losartaani plasmakontsentratsioon ei muutu kui kreatiniini kliirens on suurem kui 10 ml/minutis. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega on losartaani AUC dialüüsitavatel patsientidel ligikaudu 2 korda kõrgem.

Neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel ei ole aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon muutunud.

Losartaan ja tema aktiivne metaboliit ei ole dialüüsitavad.

Amlodipiin

Amlodipiin metaboliseeritakse inaktiivseteks metaboliitideks. 10% toimeainest eritub muutumatul kujul uriiniga. Amlodipiini kontsentratsioon ei ole korrelatsioonis neerukahjustuse astmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Maksakahjustus

Losartaan

Kerge kuni mõõduka alkohoolse maksatsirroosiga patsientidel on losartaani ja tema aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioonid pärast suukaudset manustamist vastavalt 5 ja 1,7 korda kõrgemad kui vabatahtlikel noortel meestel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Amlodipiin

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini kasutamise kohta väga piiratud andmed. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini eritumine aeglustunud pikema poolväärtusaja ja 40...60% tõusnud AUC tõttu.

Sugu

Losartaan

Naissoost hüpertensiivsetel patsientidel oli losartaani plasmakontsentratsioon kuni kaks korda kõrgem kui meessoost hüpertensiivsetel patsientidel, samas aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon ei erinenud meestel ja naistel.

Eakad

Losartaan

Losartaani ja tema aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas eakatel hüpertensiooniga patsientidel ei erine märkimisväärselt noorematel hüpertensiooniga patsientidel täheldatud väärtustest.

Amlodipiin

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suureneda AUC ja poolväärtusaeg. Südamepuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga (vt lõik 4.4 "Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel").

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Amlodipiin

Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktiivsusuuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) poegimise edasilükkumine, sünnitegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Toime fertiilsusele

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille

käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti sperma tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad ööpäeva annustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

*Lähtub patsiendi kehakaalust 50 kg.

Losartaan

Üldfarmakoloogilised, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes põhjustas losartaani manustamine erütrotsüütide parameetrite (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) langust, urea lämmastikutaseme tõusu seerumis ja mõnikord seerumi kreatiniini tõusu, südame kaalu vähenemist (ilma histoloogilise korrelaadita) ja gastrointestinaalseid muutusi (limaskestast kahjustused, haavandid, erosioonid, verejooksud). On näidatud, et losartaan, nagu teised ravimid, mis otseselt mõjutavad reniini-angiotensiini süsteemi, põhjustab kõrvaltoimeid loote hilises arengus, põhjustades loote surma ja väärarendeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Pulbriline tselluloos (E460)
Eelželatiniseeritud tärklis
Maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Kollane raudoksiid (E172)

Tableti kate:

Polü(vinüül alkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3000
Talk (E553b)
Punane raudoksiid (E172)*
Kollane raudoksiid (E172)**

* sisaldub 50 mg/5 mg, 50 mg/10 mg ja 100 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablettides

** sisaldub 50 mg/5 mg ja 100 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tablettides

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/Al/PVC foolium, alumiinium foolium): 10, 28, 30, 56, 60, 84 ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti kartongkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Tenloris 50 mg/5 mg: 837814
Tenloris 50 mg/10 mg: 837914
Tenloris 100 mg/5 mg: 837614
Tenloris 100 mg/10 mg: 837714

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.02.2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2020