

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Losarcomp Genericon 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

Losarcomp Genericon 100 mg/25 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Losarcomp Genericon 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 61,5 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

#### Losarcomp Genericon 100 mg/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 123 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, längliche, bikonvexe Filmtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Losarcomp Genericon ist zur Behandlung von essenziellem Bluthochdruck bei Patienten indiziert, bei denen der Bluthochdruck mit Losartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Hypertonie

Losartan/HCT dient nicht zur Anfangsbehandlung, sondern ist für Patienten bestimmt, deren Bluthochdruck mit Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid alleine nicht entsprechend eingestellt werden kann.

Es wird empfohlen, eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen (Losartan und Hydrochlorothiazid) vorzunehmen.

Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten mit unzureichender Blutdruckkontrolle eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Erhaltungsdosis von Losartan/HCT beträgt einmal täglich eine Filmtablette Losarcomp Genericon 50 mg/12,5 mg (50 mg Losartan/12,5 mg HCT). Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Losarcomp Genericon 50 mg/12,5 mg ansprechen, kann die Dosis auf einmal täglich eine Filmtablette Losarcomp Genericon 100 mg/25 mg (100 mg Losartan/25 mg HCT) erhöht werden. Die maximale Dosis ist eine Filmtablette Losarcomp Genericon 100 mg/25 mg einmal täglich.

Im Allgemeinen tritt die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ein.

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialysepatienten

Bei Patienten mit einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion (d.h. einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml/min) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Losartan/HCT wird nicht für Patienten unter Hämodialyse empfohlen. Losartan/HCT Filmtabletten dürfen nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Anwendung bei Patienten mit intravasulärem Flüssigkeitsverlust

Ein Flüssigkeits- und/oder Natriumverlust ist vor der Gabe von Losartan/HCT Filmtabletten auszugleichen.

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Losartan/HCT ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Anwendung bei älteren Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist normalerweise nicht notwendig.

#### Kinder und Jugendliche

##### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre)*

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen. Deshalb ist die Anwendung von Losartan/HCT Filmtabletten bei Kindern und Jugendlichen zu vermeiden.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Losarcomp Genericon kann unabhängig von den Mahlzeiten mit Flüssigkeit eingenommen werden. Losarcomp Genericon kann mit anderen Antihypertonika angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Losarcomp Genericon darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Sulfonamid-Derivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- therapieresistenter Hypokaliämie oder Hyperkalziämie
- schwerer Einschränkung der Leberfunktion, Cholestase und obstruktiven Erkrankungen der Gallenwege
- therapierefraktärer Hyponatriämie
- symptomatischer Hyperurikämie/Gicht
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von Losarcomp Genericon mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Losartan

###### *Angioödem*

Patienten mit einem Angioödem (Schwellung von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) in der Vorgeschichte sind engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

###### *Intestinales Angioödem*

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, (einschließlich Losartan) behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, soll Losartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

###### *Hypotonie und intravasaler Flüssigkeitsverlust*

Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Einnahme, kann bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust und/oder Salzverlust durch forcierte Diurese oder hoch dosierte Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Diese Zustände müssen vor der Gabe von Losarcomp Genericon ausgeglichen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

###### *Störungen des Elektrolythaushalts*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit oder ohne Diabetes mellitus, liegt häufig ein Elektrolytungleichgewicht vor, das auszugleichen ist. Deshalb sind die Serum-Kaliumspiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig zu überwachen; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30–50 ml/min sind engmaschig zu überwachen.

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigem Salzersatz oder anderen Arzneimitteln, die die Serum-Kalium Werte erhöhen können, (z.B. Trimethoprim-haltige Produkte) mit Losartan/HCT wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

###### *Leberfunktionsstörungen*

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten, die zeigen, dass es zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Losartan bei Patienten mit Leberzirrhose kommt, ist Losarcomp Genericon bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte mit Vorsicht einzusetzen. Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit Losartan bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion. Daher ist Losarcomp Genericon bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

###### *Nierenfunktionsstörungen*

Aufgrund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wurde über Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen berichtet (vor allem bei Patienten, deren Nierenfunktion abhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist, wie bei schwerer Herzinsuffizienz oder einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung).

Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere ein Anstieg von Blut-Harnstoff und Serum-Kreatinin beobachtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Beendigung der Therapie reversibel sein. Losartan ist bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht einzusetzen.

###### *Nierentransplantation*

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation.

###### *Primärer Hyperaldosteronismus*

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von Losarcomp Genericon nicht empfohlen.

#### *Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung*

Wie mit jeder antihypertensiven Therapie kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zur Folge haben.

#### *Herzinsuffizienz*

Bei herzinsuffizienten Patienten, mit oder ohne Nierenfunktionsstörung, besteht, wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, das Risiko für einen starken arteriellen Blutdruckabfall und einer (oft akuten) Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

#### *Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie*

Wie mit anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

#### *Ethnische Unterschiede*

Wie bei ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmern beobachtet, sind Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit dunkler Hautfarbe offensichtlich weniger wirksam in der Blutdrucksenkung als bei Patienten mit heller Hautfarbe.

Möglicherweise liegt das an einer höheren Prävalenz niedriger Renin-Spiegel in der Population von Hypertonikern mit dunkler Hautfarbe.

#### *Schwangerschaft*

Eine Therapie mit AIIRA darf während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden.

Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sind auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen, es sei denn, dass die Fortführung einer AIIRA-Therapie als unbedingt erforderlich erachtet wird.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit einem AIIRA sofort abzusetzen und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### *Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)*

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, darf dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten dürfen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

#### Hydrochlorothiazid

#### *Hypotonie und Elektrolyt-/Flüssigkeitsungleichgewicht*

Wie bei jeder antihypertensiven Therapie kann es bei einigen Patienten zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Patienten sind hinsichtlich klinischer Anzeichen eines Flüssigkeits- oder Elektrolytverlusts zu beobachten, wie z.B. Flüssigkeitsverlust, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die bei zusätzlichem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Regelmäßige Bestimmungen der Elektrolyte im Serum sind in angemessenen

zeitlichen Abständen bei diesen Patienten durchzuführen. Bei heißem Wetter kann bei Patienten mit Ödemen eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.

#### *Metabolische und endokrine Effekte*

Eine Thiazid-Therapie kann die Glucose-Toleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika einschließlich Insulin kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazid-Therapie manifest werden.

Thiazide können zu einer Erniedrigung der Kalziumausscheidung über den Urin und zu einer vorübergehenden geringen Erhöhung des Serum-Kalziums führen. Eine ausgeprägte Hyperkalziämie kann ein Hinweis auf eine unerkannte Überfunktion der Nebenschilddrüse sein. Bevor Funktionstests der Nebenschilddrüse durchgeführt werden, sind Thiazide abzusetzen.

Unter einer Diuretikabehandlung mit Thiaziden kann es zu einer Erhöhung der Cholesterin- und Triglyzerid-Werte kommen.

Eine Thiazid-Therapie kann bei einigen Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht verursachen. Da Losartan den Harnsäuregehalt reduziert, kann die Kombination von Losartan und Hydrochlorothiazid die durch Diuretika induzierte Hyperurikämie abschwächen.

#### *Augenerkrankungen*

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom: Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akutes Auftreten verminderter Sehschärfe oder Augenschmerzen, typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Verlust der Sehkraft führen. Als Sofortmaßnahme ist die Einnahme des Arzneimittels so rasch wie möglich zu beenden. Eine unverzügliche medizinische Versorgung oder gegebenenfalls chirurgische Behandlung ist bei unkontrollierbarem Augeninnendruck in Betracht zu ziehen. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms stellen möglicherweise eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte dar.

#### *Akute Atemwegstoxizität*

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS soll Losarcomp Genericon abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

#### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder einer progressiven Lebererkrankung sind Thiazide mit Vorsicht anzuwenden, da sie eine intrahepatische Cholestase verursachen können und da minimale Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zum hepatischen Koma führen können. Losarcomp Genericon ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### *Nicht-melanozytärer Hautkrebs*

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) (Basalzellkarzinom [BCC] und Plattenepithelkarzinom [SCC]) mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCT) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCT einnehmen, sind über das NMSC-Risiko zu informieren, und es ist ihnen zu raten, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sind mögliche vorbeugende Maßnahmen zu empfehlen, um das Risiko für Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sind unverzüglich zu untersuchen, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, ist die Verwendung von HCT zu überdenken (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Sonstiges

Bei Patienten unter Thiaziden kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, unabhängig davon, ob eine Allergie oder ein Bronchialasthma aus der Vorgeschichte bekannt ist oder nicht. Unter der Anwendung von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses berichtet.

#### *Doping-Test*

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Losartan

Es wurde berichtet, dass Rifampicin und Fluconazol die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten verringern. Die klinische Bedeutung dieser Wirkung ist unbekannt.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid), Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigen Salzergänzungsmitteln oder anderen Arzneimitteln, die die Serum-Kalium Werte erhöhen können (z.B. Trimethoprim-haltige Produkte), zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Natriumausscheidung beeinflussen, kann die Lithiumausscheidung reduziert werden. Deshalb soll eine sorgfältige Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Lithiumsalzen mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten stattfinden.

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und nicht steroidale Antirheumatika NSAR (d.h. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung und nicht-selektive NSAR) gleichzeitig angewendet werden, kann die antihypertensive Wirkung abgeschwächt werden. Besonders bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Diuretika mit NSAR zu einem erhöhtem Risiko für eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums führen. Diese Kombinationen sind mit Vorsicht besonders bei älteren Patienten anzuwenden. Die Patienten sind ausreichend zu hydrieren, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach ist in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion, die mit nicht steroidalen Antirheumatika einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, behandelt werden, kann die

gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Veränderungen der Nierenfunktion sind im Allgemeinen reversibel.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht. Wenden Sie Losartan nicht gleichzeitig mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion (GFR < 60 ml(min) an (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Andere eine Hypotonie verursachende Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin: Gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln, deren Haupt- oder Nebenwirkung die Blutdrucksenkung ist, kann das Risiko für eine Hypotonie erhöhen.

Grapefruitsaft enthält Inhaltsstoffe, die CYP450-Enzyme inhibieren und die Konzentration des aktiven Metaboliten von Losartan senken können, was möglicherweise zu einer Reduktion des therapeutischen Effekts führt. Der Konsum von Grapefruitsaft soll während der Einnahme von Losarcomp vermieden werden.

### Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Gabe der folgenden Arzneimittel mit Thiazid-Diuretika kann es zu Wechselwirkungen kommen:

*Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva:*

Eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

*Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin):*

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein. Metformin ist aufgrund des Risikos für eine Laktatazidose durch eine durch HCT verursachte mögliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden.

*Andere antihypertensive Arzneimittel:*

Additiver Effekt.

*Colestyramin und Colestipolharze:*

Bei gleichzeitiger Gabe von anionischen Austauschharzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid gestört. Einzeldosen von entweder Colestyramin- oder Colestipolharzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 % bzw. 43 %.

*Kortikosteroide, ACTH:*

Verstärkter Elektrolytverlust, vor allem Hypokaliämie.

*Blutdrucksteigernde Amine (z.B. Adrenalin):*

Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf blutdrucksteigernde Amine, aber nicht in einem Ausmaß, das deren Anwendung ausschließen würde.

*Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin):*

Mögliche Wirkungsverstärkung der Muskelrelaxanzien.

*Lithium:*

Diuretische Arzneimittel reduzieren die renale Clearance von Lithium und erhöhen dadurch stark das Risiko für eine Lithium-Toxizität; eine gleichzeitige Gabe wird nicht empfohlen.

*Arzneimittel zur Behandlung der Gicht (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol):*

Eine Dosisanpassung der urikosurischen Arzneimittel kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid den Spiegel der Serum-Harnsäure anheben kann. Eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig sein. Die Koadministration von Thiaziden kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

*Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperidin):*

Durch abnehmende gastrointestinale Motilität und Entleerungsrate des Magens wird die Bioverfügbarkeit der Diuretika vom Thiazid-Typ erhöht.

*Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat):*

Thiazide können die renale Exkretion von Zytostatika reduzieren und so deren myelosuppressive Effekte verstärken.

*Salizylate:*

Unter hohen Dosen von Salizylaten kann Hydrochlorothiazid die toxischen Effekte der Salizylate auf das zentrale Nervensystem erhöhen.

*Methyldopa:*

Es gab vereinzelte Berichte über das Auftreten einer hämolytischen Anämie unter gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa.

*Cyclosporin:*

Gleichzeitige Anwendung mit Cyclosporin kann das Risiko für eine Hyperurikämie und gichtähnlicher Komplikationen erhöhen.

*Digitalisglykoside:*

Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.

*Arzneimittel, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden:*

Regelmäßiges Überwachen des Serum-Kaliums und des EKGs wird bei Gabe von Losartan/HCT mit Arzneimitteln, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) sowie mit den folgenden, Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) induzierenden Arzneimitteln (einschl. einiger Antiarrhythmika) empfohlen, da Hypokaliämie als prädisponierender Faktor für das Auftreten von Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) gilt:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid).
- Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid).
- Einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol).
- Andere (z.B. Bepiridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin als intravenöse Anwendung, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin als intravenöse Anwendung).

*Kalziumsalze:*

Thiaziddiuretika können den Serum-Kalzium-Spiegel aufgrund verminderter Exkretion erhöhen. Wenn Kalziumersatzmittel verordnet werden müssen, ist der Serum-Kalzium-Spiegel zu überwachen und die Kalziumdosierung entsprechend anzupassen.

*Labor-Test-Wechselwirkungen:*

Wegen ihrer Wirkung auf den Kalzium-Stoffwechsel, können Thiazide Nebenschilddrüsenfunktionstests beeinflussen. (siehe Abschnitt 4.4).

*Carbamazepin:*

Risiko für eine symptomatische Hyponatriämie. Klinische Überwachung und die Überwachung der biologischen Funktionen sind erforderlich.

*Iodhaltige Kontrastmittel:*

Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydrierung besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, besonders bei hohen Dosen des iodhaltigen Mittels. Die Patienten sind vor der Anwendung zu rehydrieren.

*Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH, stimulierende Laxanzien oder Glycyrrhizin (vorkommend in Lakritze):*

Hydrochlorothiazid kann das Elektrolytungleichgewicht intensivieren, insbesondere eine Hypokaliämie.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

*Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten (AIIRA)*

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten (AIIRA) wird während des ersten Schwangerschaftstrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRA ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da es keine kontrollierten epidemiologischen Daten für das Risiko unter Therapie mit AIIRA gibt, können ähnliche Risiken für diese Arzneimittelklasse nicht ausgeschlossen werden.

Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem AIIRA nicht als unumgänglich angesehen wird, ist vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss die Behandlung mit einem AIIRA sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Ist es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem AIIRA gekommen, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter AIIRA eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

*Hydrochlorothiazid*

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von tierexperimentellen Untersuchungen ist nicht ausreichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie verursachen.

Hydrochlorothiazid darf nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und plazentare Hypoperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht.

Hydrochlorothiazid darf bei schwangeren Frauen mit essenzieller Hypertonie nicht angewendet werden, außer in den seltenen Situationen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.

### Stillzeit

#### *Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA)*

Da es keine Informationen bezüglich der Anwendung von Losartan während der Stillzeit gibt, wird die Anwendung von Losartan während des Stillens nicht empfohlen, und alternative Behandlungen mit einem etablierten Sicherheitsprofil sind vorzuziehen, besonders beim Stillen eines Neu- oder Frühgeborenen.

#### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Losarcomp Genericon während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Losarcomp Genericon während der Stillzeit angewendet wird, muss die Dosis so gering wie möglich gehalten werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen, dass unter einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können, insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach Dosiserhöhung.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden entsprechend Systemorganklasse und Häufigkeit nach folgender Definition gruppiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ); sehr selten ( $\leq 1/10\ 000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In klinischen Studien mit Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid wurden keine besonderen Nebenwirkungen für diese Arzneimittelkombination beobachtet. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren auf jene beschränkt, über die bereits unter Losartan-Kalium und/oder Hydrochlorothiazid berichtet wurde.

In kontrollierten klinischen Studien bei essenzieller Hypertonie war Schwindel die einzige Nebenwirkung, die mit einer Inzidenz von 1 % und mehr häufiger bei Patienten der Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid-Gruppe als der Placebo-Gruppe auftrat.

Neben diesen Effekten wurden weitere Nebenwirkungen nach Markteinführung wie folgt berichtet:

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis
Untersuchungen	Selten	Hyperkaliämie, Erhöhung der ALT

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei den Einzelkomponenten in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachtet und können potenzielle Nebenwirkungen von Losartan/HTC sein:

Losartan

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Gelegentlich	Anämie, Purpura Schönlein-Henoch, Ekchymosen, Hämolyse
	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Überempfindlichkeit: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, einschließlich Schwellung von Larynx und Glottis mit Atembeschwerden und/oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder Zunge; bei einigen Patienten wurde bereits über ein Angioödem im Zusammenhang mit der Anwendung anderer Arzneimittel, inkl. ACE-Hemmern berichtet
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Gelegentlich	Anorexie, Gicht
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufig	Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Angst, Angst-/Panikstörungen, Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
	Gelegentlich	Nervosität, Parästhesien, periphere Neuropathie, Tremor, Migräne, Synkope
	Nicht bekannt	Dysgeusie
<i>Augenerkrankungen</i>	Gelegentlich	verschwommenes Sehen, Brennen/Stechen im Auge, Konjunktivitis, Verschlechterung der Sehschärfe
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Gelegentlich	Vertigo, Tinnitus
<i>Herzkrankungen</i>	Gelegentlich	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Sternalgie, Angina pectoris, Grad-II AV-Block, zerebraler Insult, Myokardinfarkt, Palpitationen, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern)
<i>Gefäßkrankungen</i>	Gelegentlich	Vaskulitis
	Nicht bekannt	dosisabhängige orthostatische Effekte
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Häufig	Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Erkrankungen der Nebenhöhlen
	Gelegentlich	Beschwerden im Rachenraum, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Epistaxis, Rhinitis, verstopfte Atemwege

<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie
	Gelegentlich	Konstipation, Zahnschmerzen, trockener Mund, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen, Obstipation
	Selten	Intestinales Angioödem
	Nicht bekannt	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Leberfunktionsstörungen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Gelegentlich	Alopezie, Dermatitis, trockene Haut, Erythem, Flush, Photosensitivität, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Schwitzen
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Häufig	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Myalgie
	Gelegentlich	Schmerzen in den Armen, Gelenkschwellungen, Knieschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Schulterschmerzen, Steifigkeit, Arthralgie, Arthritis, Coxalgie, Fibromyalgie, Muskelschwäche
	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Häufig	Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen
	Gelegentlich	Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfektionen
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Gelegentlich	verminderte Libido, erektile Dysfunktion/Impotenz
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Asthenie, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb
	Gelegentlich	Gesichtsödem, Ödeme, Fieber
	Nicht bekannt	grippeartige Symptome, Unwohlsein
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Hyperkaliämie, leichte Abnahme des Hämatokrit und Hämoglobins, Hypoglykämie
	Gelegentlich	leichter Anstieg von Blut-Harnstoff und des Serum-Kreatinin-Spiegels
	Sehr selten	Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin
	Nicht bekannt	Hyponatriämie

### Hydrochlorothiazid

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>	Nicht bekannt	nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)*
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Gelegentlich	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Purpura, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	anaphylaktische Reaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Gelegentlich	Anorexie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen

<i>Augenerkrankungen</i>	Gelegentlich	vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie
	Nicht bekannt	Aderhauterguss**, akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom
<i>Gefäßkrankungen</i>	Gelegentlich	nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich	Atemwegserkrankungen einschließlich Pneumonitis und Lungenödem
	Sehr selten	akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gelegentlich	Sialoadenitis, Krämpfe, Magenirritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Konstipation
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Gelegentlich	Photosensitivität, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Gelegentlich	Muskelkrämpfe
	Nicht bekannt	kutaner Lupus Erythematodes
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Gelegentlich	Glykosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Gelegentlich	Fieber, Schwindel

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- \* Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).
- \*\* Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosis mit Losartan/HCT vor. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Therapie mit Losarcomp Genericon muss abgebrochen und der Patient streng überwacht werden. Vorgeschlagene Maßnahmen beinhalten induziertes Erbrechen, falls die Einnahme erst kürzlich erfolgte, sowie Korrektur von Dehydrierung, Elektrolytstörungen, hepatischem Koma und Blutdruckabfall entsprechend den Leitlinien.

#### Losartan

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen beim Menschen vor. Wahrscheinliche Symptome sind Blutdruckabfall und Tachykardie; eine Bradykardie kann durch parasymphatische (vagale) Stimulation auftreten. Wenn ein symptomatischer Blutdruckabfall auftritt, sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

#### Hydrochlorothiazid

Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind diejenigen, die durch einen Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochloridämie, Hyponatriämie) und eine Dehydrierung aufgrund von starker Diurese verursacht werden. Wurde zusätzlich Digitalis angewendet, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

Der Anteil an Hydrochlorothiazid, der durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist nicht bekannt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika  
ATC-Code: C09DA01

#### Losartan/Hydrochlorothiazid

Es wurde gezeigt, dass die Komponenten Losartan und Hydrochlorothiazid eine additive Wirkung auf den Blutdruck haben, den Blutdruck also stärker senken als jede der beiden Einzelkomponenten. Hydrochlorothiazid führt als Folge der diuretischen Wirkung zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität, Aldosteronsekretion und Angiotensin-II-Spiegel, sowie zu einem Abfall des Serum-Kaliums. Die Verabreichung von Losartan hemmt alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II und führt, durch Hemmung von Aldosteron, zu einer Abschwächung des durch das Diuretikum induzierten Kaliumverlustes.

Losartan besitzt nachweislich einen vorübergehenden leichten urikosurischen Effekt. Hydrochlorothiazid führt zu einem mäßigen Anstieg der Harnsäure. In der Kombination schwächt Losartan die Diuretika-induzierte Hyperurikämie ab.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan/HCT bleibt über 24 Stunden erhalten. In klinischen Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr blieb die antihypertensive Wirkung erhalten. Es kam zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die Herzfrequenz. In klinischen Studien wurde nach einer 12-wöchigen Behandlung mit 50 mg Losartan/12,5 mg Hydrochlorothiazid eine Senkung der Werte am Ende des Dosierungsintervalls beim diastolischen Blutdruck im Sitzen um durchschnittlich bis zu 13,2 mm Hg erreicht.

Losartan/HCT reduziert effektiv den Blutdruck bei Männern und Frauen, bei Patienten mit dunkler und heller Hautfarbe sowie bei jüngeren (< 65 Jahre) und älteren (≥ 65 Jahre) Patienten und ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam.

#### Losartan

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonist. Angiotensin II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin II bindet an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z.B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren, Herz), und ruft einige wichtige biologische Wirkungen hervor, einschließlich Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen.

Losartan blockiert selektiv den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. *In vitro* und *in vivo* hemmen Losartan und sein

pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung. Eine agonistische Wirkung besitzt Losartan nicht, auch erfolgt keine Blockierung anderer Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation von Bedeutung sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung Bradykinin-vermittelter unerwünschter Wirkungen.

Während der Gabe von Losartan führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninbildung zum Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Ein Anstieg der PRA führt zum Anstieg von Angiotensin II im Plasma. Trotz dieser Anstiege bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteron-Konzentration erhalten, was auf eine effektive Angiotensin II-Rezeptor-Blockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan sanken die PRA- und Angiotensin-II-Werte binnen drei Tagen auf die Ausgangswerte.

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine weit größere Affinität für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor als für den AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10- bis 40fach wirksamer auf Gewichtsbasis als Losartan.

In einer Studie, deren Design daraufhin abzielte, die Inzidenz von Husten bei Patienten unter Losartan mit der bei Patienten unter ACE-Hemmern zu vergleichen, wurde eine ähnliche Inzidenz von Husten bei Patienten unter Losartan oder Hydrochlorothiazid berichtet, die signifikant geringer war als die bei Patienten unter einem ACE-Hemmer. Insgesamt war darüber hinaus die Inzidenz von Spontanberichten über Husten in einer Meta-Analyse von 16 doppelblinden klinischen Studien mit 4 131 Patienten bei den Patienten unter Losartan (3,1 %) ähnlich wie bei den Patienten unter Placebo (2,6 %) oder unter Hydrochlorothiazid (4,1 %), wohingegen die Inzidenz unter ACE-Hemmern 8,8 % betrug.

Bei nicht-diabetischen Bluthochdruck-Patienten mit Proteinurie reduzierte die Gabe von Losartan-Kalium signifikant die Proteinurie und die fraktionelle Ausscheidung von Albumin und IgG. Unter Losartan bleibt die glomeruläre Filtrationsrate erhalten und die Filtrationsfraktion wird reduziert. Losartan erniedrigt die Serum-Harnsäure (gewöhnlich < 0,4 mg/dl) anhaltend auch unter Dauertherapie.

Losartan hat keine Wirkung auf die autonomen Reflexe und keinen anhaltenden Effekt auf Noradrenalin im Plasma.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Herzinsuffizienz führten 25 mg und 50 mg Losartan zu positiven hämodynamischen und neurohormonalen Effekten. Diese zeichnen sich durch eine Erhöhung des Herzindex und einer Erniedrigung des pulmonalen arteriellen Verschlussdrucks, systemischen Gefäßwiderstands, mittleren systemischen arteriellen Drucks und Herzfrequenz sowie einer Erniedrigung der Aldosteron- bzw. Noradrenalin Spiegel im Blutkreislauf aus. Das Auftreten eines Blutdruckabfalls war bei diesen herzinsuffizienten Patienten dosisabhängig.

### Hypertoniestudien

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie statistisch signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5–6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug etwa 70–80 % des Effekts, der 5–6 Stunden nach der Gabe zu sehen war.

Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung zeigte Losartan keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz.

Losartan ist bei Männern ebenso wirksam wie bei Frauen, bei jüngeren Hypertonikern (unter 65 Jahren) ebenso wie bei älteren.

#### *LIFE-Studie*

Die Losartan Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE*) war eine randomisierte, dreifach-verblindete und aktivkontrollierte Studie mit 9 193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg 1-mal täglich. Wenn der Zielblutdruck (< 140/90 mm Hg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan oder Atenolol Dosis auf 100 mg 1-mal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertonika (jedoch nicht ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder  $\beta$ -Blocker) in beiden Gruppen zusätzlich gegeben, um das Ziel einer vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks in beiden Gruppen zu erreichen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Kombination von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Ereignisse kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten, vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks. Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Losartan im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion von 13,0 % ( $p = 0,021$ , 95 % Konfidenzintervall: 0,77–0,98) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt führte. Dies war hauptsächlich auf die Senkung der Schlaganfallsrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan reduzierte das Risiko für einen Schlaganfall im Vergleich zu Atenolol um 25 % ( $p = 0,001$ , 95 % Konfidenzintervall: 0,63–0,89). Die Rate der Ereignisse kardiovaskulärer Mortalität und Myokardinfarkt war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)*

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] und „VA NEPHRON-D“ [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde mit Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während im Vergleich zur Monotherapie ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sind ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

In der „ALTITUDE“-Studie (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos für unerwünschte Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe zahlenmäßig häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende Nebenwirkungen (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

## Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung der Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die Elektrolytrückresorption im renalen Tubulus und erhöhen direkt die Ausscheidung von Natrium und Chlorid in ungefähr gleichen Äquivalentmengen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion gefolgt von einer erhöhten Kalium- und Bikarbonatausscheidung über den Urin und einer Abnahme des Serum-Kalium-Spiegels. Die Verbindung der Renin-Aldosteron-Achse erfolgt über Angiotensin II, daher führt die Koadministration eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und einem Thiazid tendenziell zu einer Umkehr des Thiaziddiuretika-assoziierten Kaliumverlusts.

Nach oraler Gabe tritt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein, mit maximaler diuretischer Wirkung nach 4 Stunden. Die Wirkdauer beträgt 6–12 Stunden und die antihypertensive Wirkung hält bis zu 24 Stunden an.

### *Nicht-melanozytärer Hautkrebs*

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCT-Dosierung ( $\geq 50\,000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCT: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

#### *Losartan*

Losartan wird gut resorbiert und unterliegt einem First-pass-Effekt, wobei ein aktiver Carboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet werden. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan Filmtabletten beträgt etwa 33 %. Durchschnittliche Maximalkonzentrationen von Losartan werden nach einer Stunde, die des aktiven Metaboliten nach 3–4 Stunden erreicht. Die gleichzeitige Einnahme von Mahlzeiten hat keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Losartan.

### Verteilung

#### *Losartan*

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Metabolit sind stark an Plasmaproteine ( $\geq 99$  %), vorwiegend an Albumin, gebunden. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter. Studien an Ratten zeigen, dass Losartan die Blut-Hirn-Schranke kaum – wenn überhaupt – passiert.

#### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig, passiert aber nicht die Blut-Hirn-Schranke und geht in die Muttermilch über.

### Biotransformation

### *Losartan*

Etwa 14 % von intravenös oder oral verabreichtem Losartan werden zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit <sup>14</sup>C-markiertem Losartan zeigten nach oraler und intravenöser Gabe, dass die Radioaktivität im Plasma vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zuzuschreiben ist. Bei etwa 1 % der Probanden war eine geringe Konversion von Losartan in seinen aktiven Metaboliten festzustellen.

Zusätzlich zum aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet, einschließlich zweier Hauptmetaboliten, die durch Hydroxylierung der Butylseitenkette gebildet werden und einem Nebenmetaboliten, einem N-2-Tetrazol-Glucuronid.

### Elimination

#### *Losartan*

Die Plasma-Clearance von Losartan bzw. seines aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min. Die Werte für die renale Clearance sind 74 ml/min (Losartan) bzw. 26 ml/min (aktiver Metabolit). Bei oraler Verabreichung werden ungefähr 4 % der Dosis unverändert und etwa 6 % der Dosis als aktiver Metabolit im Urin ausgeschieden. Bis zu oralen Dosen von 200 mg Losartan-Kalium ist die Pharmakokinetik von Losartan und seines aktiven Metaboliten linear.

Nach oraler Einnahme verlaufen die Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 2 Stunden bzw. 6–9 Stunden. Bei einer Dosierung mit 100 mg einmal täglich akkumulieren weder Losartan noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma.

Die Ausscheidung von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt biliär und renal. Nach oraler Einnahme von <sup>14</sup>C markiertem Losartan werden beim Menschen 35 % der Radioaktivität im Urin und 58 % im Stuhl wiedergefunden.

#### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert und rasch über die Nieren ausgeschieden.

Bei der Messung der Plasmaspiegel über mindestens 24 Stunden wurde beobachtet, dass die Plasma Halbwertszeit zwischen 5,6 und 14,8 Stunden schwankt. Mindestens 61 % der oralen Dosis wird unverändert innerhalb 24 Stunden ausgeschieden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Losartan/Hydrochlorothiazid*

Bei älteren Hypertonikern waren die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten sowie die Resorption von Hydrochlorothiazid nicht signifikant unterschiedlich zu jenen, die bei jungen Hypertonikern beobachtet wurden.

#### *Losartan*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger alkoholinduzierter Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel von Losartan und seines aktiven Metaboliten nach oraler Gabe 5-fach bzw. 1,7-fach höher als bei jungen männlichen Probanden.

Pharmakokinetik-Studien demonstrierten, dass sich die AUC von Losartan bei gesunden männlichen Probanden japanischer und nicht japanischer Herkunft nicht unterscheidet. Es zeigte sich jedoch die AUC des Carboxylsäure-Metaboliten (E-3174) bei beiden Gruppen unterschiedlich, wobei die Exposition bei den japanischen Probanden 1,5-fach größer war als bei den nicht japanischen Probanden. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Weder Losartan noch sein aktiver Metabolit sind dialysierbar.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Untersuchungen, einschließlich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen. Das toxische Potenzial einer Kombination von Losartan/HCT nach oraler Gabe wurde in Studien zur chronischen Toxizität mit bis zu sechsmonatiger Dauer mit Ratten und Hunden bewertet. Die in diesen Studien mit der Kombination beobachteten Veränderungen wurden hauptsächlich durch den Bestandteil Losartan bewirkt. Die Verabreichung der Losartan/HCT Kombination führte zu einer Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Serum, einer Abnahme im Herzgewicht (ohne histologischem Korrelat) und gastrointestinalen Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien).

Kein Hinweis auf Teratogenität ergab sich bei Ratten oder Kaninchen bei Gabe von Losartan/HCT. Bei Ratten wurde fetale Toxizität, erkennbar an einem leichten Anstieg überzähliger Rippen in der F<sub>1</sub>-Generation, beobachtet, wenn weibliche Tiere vor und während der Gestation therapiert wurden. Wie auch in Studien mit Losartan allein festgestellt, kam es zu unerwünschten Wirkungen an Feten und Neonaten, wie renaler Toxizität oder Tod der Feten, wenn trächtigen Ratten während der späten Gestation und/oder Laktation Losartan/Hydrochlorothiazid verabreicht wurde.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Stärke  
Magnesiumstearat  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

#### Tablettenüberzug:

Opadry, weiß bestehend aus: Hydroxypropylcellulose (E463), Hypromellose 6cP (E464), Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PE/PVDC-Aluminium Blisterpackung zu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 und 120 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Genericon Pharma Gesellschaft mbH.  
A-8054 Graz  
E-Mail: [genericon@genericon.at](mailto:genericon@genericon.at)

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Losarcomp Genericon 50 mg/12,5 mg Filmtabletten: 1-27103  
Losarcomp Genericon 100 mg/25 mg Filmtabletten: 1-27107

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.07.2007  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.12.2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2025

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.