ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg - Filmtabletten
Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg – Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg – Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 25,6 mg Lactose (als Monohydrat).

Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg - Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kaliumsalz und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg - Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 51,1 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg – Filmtabletten
Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 8 mm.

Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg - Filmtabletten
Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 10 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Losartan-HCT 1A Pharma ist zur Behandlung von essenziellem Bluthochdruck indiziert bei Patienten, bei denen der Bluthochdruck mit Losartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg – Filmtabletten
Die übliche Erhaltungsdosis beträgt einmal täglich eine Tablette Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg (50 mg Losartan/12,5 mg HCT). Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg ansprechen, kann die Dosis auf maximal einmal täglich 2 Tabletten Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg oder eine Tablette Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg (100 mg Losartan/25 mg HCT) erhöht werden.
Im Allgemeinen tritt die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ein.

Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg - Filmtabletten
Die Maximaldosis beträgt einmal täglich eine Tablette Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg.
Im Allgemeinen tritt die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ein.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Hämodialyse
Bei Patienten mit einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion (d. h. einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Losartan/Hydrochlorothiazid Tabletten sind nicht für Patienten unter Hämodialyse empfohlen. Losartan/HCT Tabletten dürfen nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (d. h. einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist normalerweise nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Losartan-HCT 1A Pharma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Losartan-HCT 1A Pharma sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Losartan-HCT 1A Pharma kann mit anderen Antihypertonika angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).
Losartan-HCT 1A Pharma Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.
Losartan-HCT 1A Pharma kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Losartan, Sulfonamid-Derivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalziämie
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, Cholestase und obstruktive Erkrankungen der Gallenwege
- Therapierefraktäre Hyponatriämie
- Symptomatische Hyperurikämie/Gicht
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance <30ml/min)
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von Losartan-HCT 1A Pharma mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) 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).

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 sollten vor der Gabe von Losartan-HCT 1A Pharma 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 ausgeglichen werden sollte. Deshalb sollten die Serum-Kaliumspiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig überwacht werden; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden.
Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigem Salzersatz oder anderen Arzneimitteln, die die Serum-Kalium Werte erhöhen können, (z.B. Trimethoprimhaltige 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, sollte Losartan-HCT 1A Pharma bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte mit Vorsicht eingesetzt werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit

Losartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung. Daher ist Losartan-HCT 1A Pharma bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen
Auf Grund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) 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 sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht eingesetzt werden.

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 Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von Losartan-HCT 1A Pharma nicht empfohlen.

Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung
Wie mit jeder antihypertensiven Therapie kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und 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 eines starken arteriellen Blutdruckabfalls und einer (oft akuten) Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
Wie mit anderen Vasodilatatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

Ethnische Unterschiede
Wie bei ACE-Hemmern beobachtet, sind Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offensichtlich weniger wirksam in der Blutdrucksenkung als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe.
Möglicherweise liegt das an einer höheren Prävalenz niedriger Renin-Spiegel in der Population von Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Schwangerschaft
Eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte während einer Schwangerschaft nicht eingeleitet werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, es sei denn, dass die Fortführung einer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie als unbedingt erforderlich erachtet wird.

Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Dualblockade 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, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten 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 sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen eines Flüssigkeits- oder Elektrolytverlusts beobachtet werden, wie z. B. Flüssigkeitsverlust, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die bei zusätzlichem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Regelmäßige Bestimmungen der Elektrolyte im Serum sollten in angemessenen zeitlichen Abständen bei solchen Patienten durchgeführt werden. 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 Nebenschilddrüsenüberfunktion sein.
Bevor Nebenschilddrüsenfunktionstests durchgeführt werden, sollten Thiazide abgesetzt werden.

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.

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder einer progressiven Lebererkrankung sollten Thiazide mit Vorsicht angewendet werden, da sie eine intrahepatische Cholestase verursachen können und da kleine Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zum hepatischen Koma führen können. Losartan-HCT 1A Pharma 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 (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

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

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. Die Symptome, welche typischerweise innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Behandlungsbeginn auftreten, beinhalten ein akutes Abnehmen der Sehschärfe oder Augenschmerzen. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.
Die Primärbehandlung besteht darin, das Arzneimittel so rasch als möglich abzusetzen. Wenn der Augeninnendruck sich nicht unter Kontrolle bringen lässt, müssen möglicherweise eine medizinische oder operative Behandlung in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können eine anamnestische Allergie gegen Sulfonamide oder Penicillin sein.

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 sollte Losartan-HCT 1A Pharma 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.

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

Anti-Doping-Test
Die Anwendung von Losartan-HCT 1A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile
Losartan-HCT 1A Pharma enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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 SerumKalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Natriumausscheidung beeinflussen, kann die Lithiumausscheidung reduziert werden. Deshalb sollte 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. 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 mit NSAR zu einem erhöhtem Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums führen.
Diese Kombinationen sollten mit Vorsicht besonders bei älteren Patienten angewendet werden.
Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach sollte in Erwägung gezogen werden.

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 können nach Absetzen der Therapie reversibel sein.

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 (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 einer Hypotonie erhöhen.

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 sollte aufgrund des Risikos einer Laktatazidose durch eine durch HCT verursachte mögliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Andere antihypertensive Arzneimittel:
Additiver Effekt.
Colestyramin und Colestipolharze:
Bei gleichzeitiger Gabe von anionischen Austauscherharzen 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 urikosischen 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 gastroinstestinale 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 einer 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/Hydrochlorothiazid 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 Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) gilt:

- Klasse Ia Antiarrythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid).
- Klasse III Antiarrythmika (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. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin als intravenöse Anwendung, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin als intravenöse Anwendung).

Kalziumsalze:
Thiaziddiuretika können die Serum-Kalzium-Spiegel aufgrund verminderter Exkretion erhöhen.
Wenn Kalziumersatzmittel verordnet werden müssen, sollte der Serum-Kalzium-Spiegel überwacht und die Kalziumdosierung entsprechend angepasst werden.

Arzneimittel/Labor-Test-Wechselwirkungen:
Wegen ihrer Wirkung auf den Kalzium-Stoffwechsel können Thiazide Nebenschilddrüsenfunktionstests beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Carbamazepin:
Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische Überwachung und die Überwachung der biologischen Funktionen ist erforderlich.

Iodhaltige Kontrastmittel:
Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydrierung besteht ein erhöhtes Risiko eines akuten Nierenversagens, besonders bei hohen Dosen des iodhaltigen Mittels.
Die Patienten sollten vor der Anwendung rehydriert werden.

Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH, stimulierende Laxanzien oder Glycyrrhizin (in Lakritze:
Hydrochlorothiazid kann das Elektrolytungleichgewicht intensivieren, insbesondere eine Hypokaliämie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im 1. Trimenon der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Daten zum teratogenen Risiko nach Exposition mit einem ACE-Hemmer während des 1. Trimenons der Schwangerschaft sind bisher nicht aussagekräftig, jedoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorhanden sind, ist nicht auszuschließen, dass bei dieser Arzneimittelklasse ähnliche Risiken existieren. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, es sei denn, dass die Fortführung einer Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Eine Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Exposition im 2. und 3. Trimenon führt beim Menschen bekanntermaßen zu fetotoxischen Effekten (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und zu toxischen Effekten beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) (siehe Abschnitt 5.3).
Sollte es ab dem 2. Trimenon einer Schwangerschaft zu einer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Exposition gekommen sein, sollten Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels durchgeführt werden.
Neugeborene, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimenons. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei der Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons zu einer Störung der feto-plazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen, wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklamsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewendet werden.

Stillzeit

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten:

Losartan:
Da keine Information über die Anwendung von Losartan-HCT 1A Pharma während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Losartan-HCT 1A Pharma nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

Hydrochlorothiazid
Hydrochlorothiazid wird in geringen Mengen in die menschliche Milch abgegeben. Thiazide, in hohen Dosierungen die eine intensive Diurese hervorrufen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Losartan-HCT 1A Pharma während der Stillzeit wird nicht empfohlen.
Wird Losartan-HCT 1A Pharma während der Stillzeit angewendet, sollten die Dosierungen so gering wie möglich sein.

Fertilität
Es sind keine humanen Daten verfügbar.

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 bei Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden entsprechend System-Organ-Klasse und Häufigkeit nach folgender Definition gruppiert:

Sehr häufig: ≥1/10
Häufig: ≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000bis ≤1/100
Selten: ≥1/10.000bis ≤1/1.000
Sehr selten: ≤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 beobachtet wurden.

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 Plazebo-Gruppe auftrat.

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

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**

Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	selten
Untersuchungen	Hyperkaliämie, Erhöhung der ALT	selten

Die folgenden, unter den Einzelkomponenten beobachteten Nebenwirkungen können potenzielle Nebenwirkungen von Losartan/Hydrochlorothiazid sein

Losartan
Folgende Nebenwirkungen wurden unter Losartan in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Purpura Schoenlein-Henoch, Ekchymose, Hämolyse	gelegentlich
	Thrombozytopenie	nicht bekannt
Herzerkrankungen	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Sternalgie, Angina pectoris, AV-Block Grad II, zerebraler Insult, Myokardinfarkt, Palpitationen, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern)	gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo, Tinnitus	gelegentlich
Augenerkrankungen	verschwommenes Sehen, Brennen/Stechen im Auge, Konjunktivitis, Verschlechterung der Sehschärfe	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie	häufig
	Verstopfung, Zahnschmerzen, Mundtrockenheit, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen	gelegentlich
	Pankreatitis	nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb	häufig
	Gesichtsödem, Ödeme, Fieber	gelegentlich
	Grippeartige Symptome, Unwohlsein	nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörungen	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem einschließlich Schwellung von Larynx und Glottis mit Atembeschwerden und/oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder Zunge; bei einigen	selten

	dieser Patienten wurde bereits ein Angioödem im Zusammenhang mit der Anwendung anderer Arzneimittel, inkl. ACE-Hemmern, berichtet.	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Gicht	gelegentlich
Skelettmuskulatur,- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Myalgie	häufig
	Schmerzen in den Armen, Gelenkschwellungen, Knieschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Schulterschmerzen, Steifigkeit, Arthralgie, Arthritis, Coxalgie, Fibromyalgie, Muskelschwäche	gelegentlich
	Rhabdomyolyse	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	häufig
	Nervosität, Parästhesien, periphere Neuropathie, Tremor, Migräne, Synkope	gelegentlich
	Dysgeusie	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	häufig
	Angst, Angststörungen, Panikstörungen, Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen	gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen	häufig
	Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfektionen	gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	verminderte Libido, erektile Dysfunktion/Impotenz	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Erkrankungen der Nebenhöhlen	häufig
	Beschwerden im Rachenraum, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Epistaxis, Rhinitis, verstopfte Atemwege	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Dermatitis, trockene Haut, Erythem, Flush, Photosensitivität, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Schwitzen	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Vaskulitis	gelegentlich

	Dosisabhängige orthostatische Effekte	nicht bekannt
Untersuchungen	Hyperkaliämie, leichte Abnahme des Hämatokrit und Hämoglobins, Hypoglykämie	häufig
	Leichte Erhöhungen des Harnstoffs im Blut und des Serum-Kreatinin-Spiegels	gelegentlich
	Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin	sehr selten
	Hyponatriämie	nicht bekannt

Hydrochlorothiazid

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Purpura, Thrombozytopenie	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen	selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie	gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
Augenerkrankungen	Vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie	gelegentlich
	Aderhauterguss, akute Myopie, sekundäres Winkelverschlussglaukom	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Atemnotsyndrom einschließlich Pneumonitis und Lungenödem	gelegentlich
	Aktues Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sialoadenitis, Krämpfe, Magenirritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung	gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Photosensitivität, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse	gelegentlich
	Kutaner Lupus Erythematosus	nicht bekannt
Skelettmuskulatur,- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Glukosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schwindel	gelegentlich

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 1A Pharma vor. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Therapie mit Losartan-HCT 1A Pharma 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 parasympathische (vagale) Stimulation auftreten. Wenn ein symptomatischer Blutdruckabfall auftreten sollte, sollten unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

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 auf Grund 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-Antagonisten und Diuretika
ATC-Code: C09DA01

Losartan-Hydrochlorothiazid

Die Bestandteile von Losartan-HCT 1A Pharma wirken additiv antihypertensiv, die Blutdrucksenkung ist stärker als nach Gabe der Einzelbestandteile. Dieser Effekt scheint ein Ergebnis der komplementären Wirkung beider Bestandteile zu sein. Durch den diuretischen Effekt steigert Hydrochlorothiazid die Plasma-Renin-Aktivität, die Aldosteronsekretion sowie die Angiotensin-II-Spiegel und verringert das Serum-Kalium. Losartan blockiert alle physiologisch wichtigen Wirkungen von Angiotensin-II und durch Hemmung von Aldosteron könnte dies tendenziell zu einer Abschwächung des Kaliumverlusts in Verbindung mit dem Diuretikum führen.

Losartan besitzt nachweislich einen vorübergehenden leichten urikosurischen Effekt.
Hydrochlorothiazid führt zu mäßigen Anstiegen der Harnsäure. Die Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid führt tendenziell zu einer Abschwächung der durch Diuretika induzierten Hyperurikämie.

Der antihypertensive Effekt von Losartan-HCT 1A Pharma bleibt für 24 Stunden erhalten. In klinischen Studien von mindestens einjähriger Dauer blieb die antihypertensive Wirkung bei fortlaufender Behandlung erhalten. Trotz deutlicher Senkung des Blutdrucks hatte Losartan-HCT 1A Pharma keine klinisch signifikante 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 mmHg erreicht.

Losartan-HCT 1A Pharma reduziert effektiv den Blutdruck bei Männern und Frauen, bei Patienten mit schwarzer und nicht schwarzer 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 AT1)-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 AT1-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 AT1-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 bradykininvermittelter 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 AT1- Rezeptor als für den AT2-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 4131 Patienten bei den Patienten unter Losartan (3,1 %) ähnlich wie bei den Patienten unter Plazebo (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 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. Noradrenalinspiegel 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 aktiv-kontrollierte Studie mit 9193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie.
Die Patienten erhielten zu Beginn randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg einmal täglich. Wenn der Zielblutdruck (< 140/90 mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid 12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertonika (nicht jedoch ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Betarezeptorenblocker) 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 aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten, vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion um 13,0 % (p=0,021, 95 % Konfidenzintervall 0,77-0,98) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt. Dies war hauptsächlich auf die Senkung der Schlaganfallsrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan senkte das relative Risiko für einen Schlaganfall um 25 % (p=0,001, 95 % Konfidenzintervall 0,63-0,89) im Vergleich zu Atenolol. Die Rate der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ 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 HCTZ-Dosierung (≥ 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 HCTZ: 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 (~ 25 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dualblockade 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 bei 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 bei 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 ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
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 unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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 Serumkaliumspiegels. 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 Thiazidiuretika-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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Losartan
Nach oraler Einnahme wird Losartan gut resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Karboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Filmtabletten beträgt ca. 33 %. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan werden in einer Stunde, des aktiven Metaboliten in 3-4

Stunden erreicht. Bei gleichzeitiger Verabreichung des Arzneimittels mit einer standardisierten Mahlzeit wurde kein signifikanter klinischer Effekt auf das Plasmakonzentrationsprofil von Losartan beobachtet.

Verteilung

Losartan
Losartan und sein aktiver Metabolit sind zu ≥ 99 % eiweißgebunden, primär an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter. Studien bei 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 gegebenen Losartan werden zu dem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit 14C-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 den 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.

Ausscheidung

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 liegen bei etwa 74 ml/min (Losartan) und 26 ml/min (aktiver Metabolit). Nach oraler Einnahme werden etwa 4 % der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden, etwa 6 % der Dosis erscheinen im Urin als aktiver Metabolit. 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 seines 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 Gabe von 14C-markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35 % der Radioaktivität im Urin und 58 % in den Faeces gefunden.

Hydrochlorothiazid
Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern schnell über die Niere ausgeschieden. Bei der Messung des Plasmaspiegels 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 5fach bzw. 1,7fach 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 der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Studien, einschließlich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenem Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potential einer Kombination von Losartan/Hydrochlorothiazid 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/Hydrochlorothiazid Kombination führte zu einer Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Serum, einer Abnahme im Herzgewicht (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinalen Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien).

Kein Hinweis auf Teratogenität ergab sich bei Ratten oder Kaninchen bei Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid. Bei Ratten wurde fetale Toxizität, erkennbar an einem leichten Anstieg überzähliger Rippen in der F1-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
Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg – Filmtabletten
Filmüberzug:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Eisen(III)-oxid, gelb (E 172)
Titandioxid (E 171)

Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg – Filmtabletten
Filmüberzug:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Eisen(III)-oxid, gelb (E 172)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (400)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg – Filmtabletten
Blister: Nicht über 30°C lagern.
Flasche: Nicht über 30°C lagern. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg - Filmtabletten
Aluminium/Aluminium-Blister: Nicht über 30°C lagern.
ACLAR/Aluminium-Blister: Nicht über 30°C lagern.
Flasche: Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Losartan-HCT 1A Pharma 50 mg/12,5 mg – Filmtabletten
Aluminium/Aluminium-Blister
ACLAR/Aluminium-Blister
HDPE-Flasche mit PP-Dreh-Verschluss

Losartan-HCT 1A Pharma 100 mg/25 mg - Filmtabletten
Aluminium/Aluminium-Blister

ACLAR/Aluminium-Blister
HDPE-Flasche mit PP-Dreh-Verschluss

Blister: 10, 14, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100 Filmtabletten
Flasche: 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, A-1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

50 mg/12,5 mg: 1-28475
100 mg/25 mg: 1-28476

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.07.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.10.2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig