

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Losartan-HCT G.L. 50 mg/12,5 mg-Filmtabletten

Losartan-HCT G.L. 100 mg/25 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Losartan-HCT G.L. 50 mg/12,5 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium (entsprechend 45,76 mg Losartan) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCT).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 41 mg Lactose-Monohydrat.

Losartan-HCT G.L. 100 mg/25 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium (entsprechend 91,52 mg Losartan) und 25 mg Hydrochlorothiazid (HCT).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 82 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, ovale, auf beiden Seiten glatte Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Losartan-HCT G.L. wird angewendet zur Therapie von essentiellem Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten, bei denen der Bluthochdruck mit Losartan oder Hydrochlorothiazid allein 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 allein 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 G.L. beträgt einmal täglich eine Losartan-HCT G.L. 50 mg/12,5 mg-Filmtablette (50 mg Losartan/12,5 mg HCT).

Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Losartan-HCT G.L. 50 mg/12,5 mg-Filmtabletten ansprechen, kann die Dosis auf einmal täglich eine Losartan-HCT G.L. 100 mg/25 mg-Filmtablette (100 mg Losartan/25 mg HCT) erhöht werden. Die maximale Dosis ist eine Losartan-HCT G.L. 100 mg/25 mg-Filmtablette einmal täglich.

Im Allgemeinen tritt die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ein. Losartan-HCT G.L. 100 mg/25 mg-Filmtabletten (100 mg Losartan/25 mg HCT) sind für Patienten geeignet, die bereits mit 100 mg Losartan behandelt wurden und die eine zusätzliche Kontrolle des Blutdrucks benötigen.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialysepatienten

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

Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust

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

Patienten mit eingeschränkter 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 Jahren)

Es liegen keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen. Deshalb wird eine Anwendung von Losartan/HCT Filmtabletten bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Losartan-HCT G.L. kann mit anderen Antihypertonika kombiniert werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Losartan-HCT G.L.-Filmtabletten sind im Ganzen mit einem Glas Wasser einzunehmen.

Losartan-HCT G.L.-Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamid-Derivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalzämie
- 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 (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von Losartan-HCT G.L. mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) 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, sollte 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 Losartan-HCT G.L. 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 muss. Deshalb sind die Serum-Kaliumspiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig zu überwachen; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 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 Losartan 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 Leberfunktionseinschränkung. Daher ist Losartan-HCT G.L. bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung 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 Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von Losartan-HCT G.L. nicht empfohlen.

Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung

Wie bei 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 Vasodilatoren 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 offenbar weniger wirksam in der Blutdrucksenkung als bei Patienten mit 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 AIIRA ist während einer Schwangerschaft nicht zu beginnen.

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

Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, muss die AIIRA-Therapie umgehend beendet werden, und, falls angezeigt, ist eine alternative Therapie einzuleiten (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.

Die Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten dürfen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Hydrochlorothiazid

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 G.L. 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.

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 solchen 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 Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf eine unerkannte Nebenschilddrüsenüberfunktion sein. Bevor Nebenschilddrüsenfunktionstests 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 Hyperurikämie und/oder Gicht verursachen. Da Losartan den Harnsäuregehalt reduziert, kann die Kombination von Losartan und HCT die durch Diuretika induzierte Hyperurikämie abschwächen.

Augenerkrankungen

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom: Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen können.

Zu den Symptomen gehören das akute Einsetzen verminderter Sehschärfe oder Augenschmerzen, welche typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Sofortmaßnahme ist Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung ist bei

unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht zu ziehen. Eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie kann ein Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms sein.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder einer progressiven Lebererkrankung sind Thiazide mit Vorsicht anzuwenden, da sie eine intrahepatische Cholestase verursachen können und da kleine Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zum hepatischen Koma führen können.

Losartan-HCT G.L. 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, sind über das NMSC-Risiko zu informieren, und es ist ihnen anzuraten, 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 sind unverzüglich zu untersuchen, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, ist die Verwendung von HCTZ 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 in der Vorgeschichte bekannt ist oder nicht. Unter der Anwendung von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

Die Anwendung des Arzneimittels Losartan-HCT G.L. 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.

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), von 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 hat eine sorgfältige Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Lithiumsalzen mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten stattzufinden.

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 Diuretika oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit NSAR zu einem erhöhten Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums, führen. Diese Kombinationen sind besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden. 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 sind im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel.

Eine duale Blockade (z.B. durch die Kombination eines ACE-Hemmers oder Aliskiren mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) ist auf individuell definierte Fälle zu begrenzen; dabei ist eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks, der Nierenfunktion und der Elektrolyte erforderlich.

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) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Andere eine Hypotonie verursachende Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin:

Die 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 Wirkstoffe und Insulin)

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

Andere antihypertensive Arzneimittel

Additiver Effekt.

Colestyramin- und Colestipolharze

Bei gleichzeitiger Gabe von anionischen Austauscherharzen wird die Resorption von HCT gestört. Einzeldosen von entweder Colestyramin- oder Colestipolharzen binden HCT 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 von Gicht (z.B. Probenecid, Sulfinpyrazon, Allopurinol)

Eine Dosisanpassung urikosurisch wirkender Arzneimittel kann notwendig sein, da HCT den Spiegel der Serum-Harnsäure anheben kann. Eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig sein. Die gleichzeitige Anwendung 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 HCT 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 HCT und Methyldopa.

Cyclosporin

Die 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/HCT mit Arzneimitteln, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) sowie mit den folgenden Torsade de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) induzierenden Arzneimitteln (einschließlich einiger Antiarrhythmika) empfohlen, da Hypokaliämie als prädisponierender Faktor für das Auftreten von Torsade 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 Substanzen (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, ist der Serum-Kalzium-Spiegel zu überwachen und die Kalziumdosierung entsprechend anzupassen.

Arzneimittel/Labortest-Wechselwirkungen

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

Carbamazepin

Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische Überwachung und Überwachung der biologischen Funktionen sind erforderlich.

Jodhaltige Kontrastmittel

Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydrierung besteht ein erhöhtes Risiko eines akuten Nierenversagens, besonders bei hohen Dosen des jodhaltigen Mittels.

Die Patienten müssen vor der Anwendung rehydriert werden.

Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH, stimulierende Laxanzien oder Glycyrrhizin (Bestandteil der Lakritze)

HCT kann das Elektrolytungleichgewicht intensivieren, insbesondere eine Hypokaliämie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA)

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

Epidemiologische Daten bezüglich des teratogenen Risikos nach Behandlung mit einem ACE-Hemmer während des 1. Trimenon der Schwangerschaft sind bisher nicht schlüssig, jedoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da derzeit keine kontrollierten epidemiologischen Daten über das Risiko der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) vorhanden sind, ist nicht auszuschließen, dass bei dieser Arzneimittelklasse ähnliche Risiken existieren.

Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit dem AIIRA nicht als unbedingt notwendig angesehen wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, hat die AIIRA-Therapie umgehend beendet zu werden, und falls angezeigt, ist eine alternative Therapie einzuleiten.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit AIIRA im 2. und 3. Trimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der

Schädelknochen) und zu toxischen Effekten beim Neugeborenen führt (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem 2. Trimenon einer Schwangerschaft zu einer AIIRA-Exposition gekommen sein, sind Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels durchzuführen. Neugeborene, deren Mütter AIIRA eingenommen haben, müssen engmaschig hinsichtlich einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von HCT während der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimenons. Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen sind unzureichend.

HCT ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von HCT kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Effekten wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie kommen.

Aufgrund des Risikos für ein verringertes Plasmavolumen und eine plazentare Hypoperfusion darf HCT bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie ohne günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs nicht angewendet werden.

HCT darf bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie nicht angewendet werden, ausgenommen in jenen seltenen Fällen, in denen keine andere Therapie angewendet werden kann.

Stillzeit

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs)

Da keine Informationen über die Anwendung der Kombination von Losartan und HCT während der Stillzeit vorhanden sind, wird die Anwendung von Losartan-HCT G.L. nicht empfohlen und eine alternative Behandlung mit einem etablierten Sicherheitsprofil ist während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere während der Stillzeit von Neu- oder Frühgeborenen.

Hydrochlorothiazid

HCT geht in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen zu einer intensiven Diurese führen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Losartan-HCT G.L. in der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wird Losartan-HCT G.L. in der Stillzeit angewendet, sind die Dosen so gering als 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 antihypertensiver Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können, insbesondere bei Therapiebeginn oder Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

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

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$
Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

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

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

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

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei den Einzelkomponenten beobachtet und können potentielle Nebenwirkungen von Losartan/HCT sein:

Losartan

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Anämie, Purpura Schoenlein-Henoch, Ekchymose, Hämolyse	gelegentlich
	Thrombozytopenie	nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Überempfindlichkeit: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem einschließlich Schwellung von Larynx und Glottis mit Atembeschwerden und/oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder Zunge; bei einigen dieser Patienten wurde bereits ein Angioödem im Zusammenhang mit der Anwendung anderer Arzneimittel, einschließlich ACE-Hemmern, berichtet.	selten
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Anorexie, Gicht	gelegentlich
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	häufig
	Angst, Angststörungen, Panikstörungen, Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen	gelegentlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindel	häufig
	Nervosität, Parästhesien, periphere Neuropathie, Tremor, Migräne, Synkope	gelegentlich
	Dysgeusie	nicht bekannt
<i>Augenerkrankungen</i>	Verschwommensehen, Brennen/Stechen im Auge, Konjunktivitis, Verschlechterung der Sehschärfe	gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
	Akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss	nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Vertigo, Tinnitus	gelegentlich
<i>Herzerkrankungen</i>	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Sternalgie, Angina pectoris, AV-Block Grad II, zerebraler Insult, Myokardinfarkt, Palpitationen, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern)	gelegentlich
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Vaskulitis	gelegentlich
	Dosisabhängige orthostatische Effekte	nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Erkrankungen der Nebenhöhlen	häufig
	Beschwerden im Rachenraum, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Nasenbluten, Rhinitis, verstopfte Atemwege	gelegentlich
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie	häufig
	Verstopfung, Zahnschmerzen, trockener Mund, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen	gelegentlich
	Intestinales Angioödem	selten
	Pankreatitis	nicht bekannt
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Leberfunktionsstörungen	nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Alopezie, Dermatitis, trockene Haut, Erythem, Flush, Lichtempfindlichkeit, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Schwitzen	gelegentlich
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	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
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen	häufig
	Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfektionen	gelegentlich
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	verminderte Libido, erektile Dysfunktion/Impotenz	gelegentlich
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am</i>	Asthenie, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb	häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Verabreichungsort	Gesichtsödem, Ödeme, Fieber	gelegentlich
	Grippeartige Symptome, Unwohlsein	nicht bekannt
Untersuchungen	Hyperkaliämie, leichte Abnahme von Hämatokrit und Hämoglobin, Hypoglykämie	häufig
	Leichter Anstieg des Harnstoffs im Blut und des Serum-Kreatinin-Spiegels	gelegentlich
	Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin	sehr selten
	Hyponatriämie	nicht bekannt

Hydrochlorothiazid

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)	nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Purpura, Thrombozytopenie	gelegentlich
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Anaphylaktische Reaktionen	selten
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Anorexie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie	gelegentlich
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Insomnie	gelegentlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	häufig
<i>Augenerkrankungen</i>	Vorübergehendes Verschwommensehen, Xanthopsie	gelegentlich
	Aderhauterguss, akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom	nicht bekannt
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)	gelegentlich
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Atemnotsyndrom einschließlich Pneumonitis und Lungenödem	gelegentlich
	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sialoadenitis, Krämpfe, Magenirritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation	gelegentlich
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis	gelegentlich
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Photosensitivität, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse	gelegentlich
	Kutaner Lupus erythematodes	nicht bekannt

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelkrämpfe	gelegentlich
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Glukosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen	gelegentlich
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Fieber, Schwindel	gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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).

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 Therapie einer Überdosis mit Losartan-HCT G.L. vor. Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Therapie mit Losartan-HCT G.L. 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, sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können mittels 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 HCT, 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 G.L. 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 HCT 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. HCT führt zu mäßigen Anstiegen der Harnsäure. Die Kombination aus Losartan und HCT führt tendenziell zu einer Abschwächung der durch Diuretika induzierten Hyperurikämie.

Der antihypertensive Effekt von Losartan-HCT G.L. bleibt für 24 Stunden erhalten. In klinischen Studien von mindestens einjähriger Dauer blieb die antihypertensive Wirkung bei fortlaufender Therapie erhalten. Trotz deutlicher Senkung des Blutdrucks hatte Losartan/HCT keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz. In klinischen Studien wurde nach einer 12-wöchigen Therapie mit 50 mg Losartan/12,5 mg HCT eine Senkung der Werte am Ende des Dosierungsintervalls beim diastolischen Blutdruck im Sitzen um durchschnittlich bis zu 13,2 mmHg erreicht.

Losartan-HCT G.L. reduziert effektiv den Blutdruck bei Männern und Frauen, bei Patienten mit schwarzer und nicht schwarzer Hautfarbe sowie bei jüngeren (< 65 Jahre) und älteren ($\geq$ 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 40-fach 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 HCT 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 Placebo (2,6%) oder unter HCT (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 eine Erniedrigung des pulmonalen arteriellen Verschlussdrucks, systemischen Gefäßwiderstands, mittleren systemischen arteriellen Drucks und der 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 essentieller Hypertonie statistisch signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5 bis 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 bis 80% des Effekts, der 5 bis 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 HCT (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 bis 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 bis 0,89) im Vergleich zu Atenolol. Die Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte unterschied sich nicht signifikant 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 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 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 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

HCT 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 HCT reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmanreninaktivität 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 eines Thiazids 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 bis 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 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Losartan

Nach oraler Einnahme wird Losartan gut resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Carboxylsäure-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 bis 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 $\geq 99\%$ 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

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

Biotransformation

Losartan

Etwa 14% von intravenös oder oral gegebenem Losartan werden zu dem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit ^{14}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 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.

Elimination

Losartan

Die Plasma-Clearance von Losartan bzw. seinem 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 seinem 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 bis 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

HCT wird nicht metabolisiert, sondern rasch 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 werden unverändert innerhalb 24 Stunden ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Losartan-Hydrochlorothiazid

Bei älteren Hypertonikern waren die Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten sowie die Resorption von HCT 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 seinem 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 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 kanzerogenen Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potential einer Kombination von Losartan/HCT nach oraler Gabe wurde in Studien zur chronischen Toxizität mit bis zu sechsmonatiger Dauer mit Ratten und Hunden untersucht. 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 des Herzgewichts (ohne histologisches 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 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/HCT verabreicht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

<u>Tablettenkern:</u>	Lactose-Monohydrat Mikrokristalline Cellulose Maisstärke Magnesiumstearat
<u>Filmüberzug:</u>	Hydroxypropylcellulose Hypromellose Titandioxid (E 171) Chinolingelb (E 104) Eisenoxid gelb (E 172) Eisenoxid schwarz (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Alu/Alu-Blister: 5 Jahre

HDPE-Tablettenbehältnis mit Schraubdeckel: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Alu/Alu-Blister: Nicht über 30°C lagern.

HDPE-Tablettenbehältnis: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Plastikbehälter (HDPE-Tablettenbehältnis mit Schraubdeckel) oder Blisterpackung (Aluminiumblister mit Aluminiumfolie)

Blister

Packungsgrößen: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 Filmtabletten.

Plastikbehälter

Packungsgrößen: 30, 50, 100 Filmtabletten.

Klinikpackung mit 280 (10 x 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Losartan-HCT G.L. 50 mg/12,5 mg-Filmtabletten: 1-28689

Losartan-HCT G.L. 100 mg/25 mg-Filmtabletten: 1-28690

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

Losartan-HCT G.L. 50 mg/12,5 mg-Filmtabletten: 14. Oktober 2009

Losartan-HCT G.L. 100 mg/25 mg-Filmtabletten: 22. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

Losartan-HCT G.L. 50 mg/12,5 mg-Filmtabletten: 21. April 2015

Losartan-HCT G.L. 100 mg/25 mg-Filmtabletten: 21. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.