

1. LEGEMIDLETS NAVN

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/12,5 mg filmdrasjert tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg losartankalium og 12,5 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/12,5 mg er en hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett som er preget med 100 og 12,5 på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz er indisert til behandling av essensiell hypertensjon hos pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av losartan eller hydroklortiazid alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon

Losartan og hydroklortiazid skal ikke brukes som initial behandling, men til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert av losartankalium eller hydroklortiazid alene.

Dosetitrering er anbefalt for hver av de enkelte komponentene (dvs. losartan og hydroklortiazid).

Når det er klinisk egnet, kan direkte bytte fra monoterapi til den faste kombinasjonen vurderes hos pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert.

Vanlig vedlikeholdsdose er 50 mg losartan/12,5 mg hydroklortiazid én gang daglig. For pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på 50 mg losartan/12,5 mg hydrochlorothiazide, kan dosen økes til maksimalt 100 mg losartan/25 mg hydrochlorothiazide én gang daglig. Maksimal dose er 1 tablett 100 mg losartan/25 mg hydrochlorothiazide én gang daglig. Vanligvis oppnås den antihypertensive effekten innen tre til fire uker etter behandlingsstart. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/ hydroklortiazid 12,5 mg) er tilgjengelig for pasienter som er titrert til 100 mg losartan som monoterapi, men som trenger ytterligere blodtrykkskontroll.

Nedsatt nyrefunksjon og hemodialyse

Ingen innledende dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance 30–50 ml/min). Losartan/hydroklortiazid-tabletter anbefales ikke til pasienter på hemodialyse.

Losartan/hydroklortiazid-tabletter skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min) (se punkt 4.3).

Intravaskulær væskemangel

Væskemangel og/eller natriummangel bør opprettes før administrering av losartan/hydroklortiazid-tabletter.

Nedsatt leverfunksjon

Losartan/hydroklortiazid er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se punkt 4.3).

Eldre

Dosejustering er som regel ikke nødvendig for eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz er ikke etablert hos barn og ungdom under 18 år. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz skal ikke gis til barn og unge.

Administrasjonsmåte

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan brukes samtidig med andre antihypertensive midler (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz skal svelges hele med et glass vann.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan tas uavhengig av måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor losartan, sulfonamidderivater (som hydroklortiazid) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Behandlingsresistent hypokalemi eller hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, kolestase og lidelser som forårsaker obstruksjon i galleveiene
- Refraktær hyponatremi
- Symptomatisk hyperurikemi/podagra
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min)
- Anuri
- Samtidig bruk av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Losartan

Angioødem

Pasienter med angioødem (hevelser i ansikt, lepper, hals og/eller tunge) i anamnesen bør følges opp nøye (se punkt 4.8).

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, [inkludert losartan] (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør losartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Hypotensjon og intravaskulær væskemangel

Symptomatisk hypotensjon, spesielt etter første dose, kan forekomme hos pasienter med væske- og/eller natriummangel ved intens diuretikabehandling, saltfattig kost, diaré eller oppkast. Slike forhold bør korrigeres før inntak av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz tabletter (se punkt 4.2 og 4.3).

Elektrolyttubalanse

Elektrolyttubalanse er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og dette må dermed tas hensyn til. Plasmakonsentrasjoner av kalium samt kreatininclearanceverdier bør følges nøye opp. Dette gjelder spesielt pasienter med hjertesvikt og en kreatininclearance mellom 30 og 50 ml/min.

Samtidig bruk av losartan/hydroklortiazid og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. legemidler som inneholder trimetoprim), er ikke anbefalt (se punkt 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

På grunnlag av farmakokinetiske data som viser signifikant økte plasmakonsentrasjoner av losartan hos pasienter med cirrhose, bør Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon i anamnesen. Det foreligger ingen terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se punkt 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom legemidlet hemmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), er det rapportert om endringer i nyrefunksjonen, inklusive nyresvikt (spesielt hos pasienter der nyrefunksjonen er avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom).

Som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er det rapportert om økninger i blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose ved én enkelt funksjonsdyktig nyre. Disse endringene i nyrefunksjon kan være reversible ved seponering. Losartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose ved én enkelt funksjonsdyktig nyre.

Nyretransplantasjon

Det er ingen erfaring hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme responderer vanligvis ikke på antihypertensiva der virkningen er hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz anbefales derfor ikke.

Koronar hjertesykdom og cerebrovaskulære lidelser

Som med alle andre antihypertensiva, kan overdrevent blodtrykksfall hos pasienter med iskemiske kardiovaskulære og cerebrovaskulære lidelser føre til myokardinfarkt eller slag.

Hjertesvikt

Hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten nedsatt nyrefunksjon, er det, som med andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en fare for alvorlig arteriell hypotensjon og (ofte akutt) nedsatt nyrefunksjon.

Aortastenose og mitralstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer, bør det utvises forsiktighet hos pasienter som lider av aortastenose, mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Etniske ulikheter

Som observert ved ACE-hemmere, synes losartan og andre angiotensinantagonister å være mindre effektivt til blodtrykkssenkning hos svarte pasienter enn hos ikke-svarte, muligens på grunn av høyere forekomst av lave reninnivåer hos den svarte hypertensive populasjonen.

Graviditet

Behandling med AII-reseptorantagonister bør ikke igangsettes ved graviditet. Med mindre vedvarende behandling med AII-reseptorantagonist anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte til alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandlingen med AII-reseptorantagonister stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes, dersom det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hydroklortiazid

Hypotensjon og elektrolyttubalanse

Som ved all antihypertensiv behandling, kan symptomatisk hypotensjon oppstå hos enkelte pasienter. Pasientene bør observeres for kliniske tegn på væske- eller elektrolyttubalanse, f.eks. væskemangel, hyponatremi, hypokloremisk alkalose, hypomagnesemi eller hypokalemi, som kan oppstå ved interkurrent diaré eller oppkast. Periodisk måling av serumelektrolytter bør foretas ved egnede intervaller hos slike pasienter. Syndrom som skyldes for høy sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH) kan forekomme hos pasienter med ødemer i varmt vær.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan svekke glukosetoleransen. Hos pasienter med diabetes kan det bli nødvendig å justere dosen av antidiabetiske midler, inklusive insulin (se punkt 4.5). Latent diabetes mellitus kan utløses ved tiazidbehandling.

Tiazider kan redusere elimineringen av kalsium i urinen og forårsake et intermitterende og lett forhøyet serumkalsiumnivå. Markert hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyreoidisme. Tiazider skal seponeres før paratyreoidfunksjon testes.

Økninger i kolesterol- og triglyseridnivå er blitt forbundet med behandling med tiaziddiuretika.

Tiazidbehandling kan fremskynde hyperurikemi og/eller podagra hos enkelte pasienter. Fordi losartan reduserer urinsyren, fremmer losartan i kombinasjon med hydroklortiazid diuretikainduert hyperurikemi.

Nedsatt leverfunksjon

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom det kan gi intrahepatisk kolestase, og ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan fremskynde coma hepaticum.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se punkt 4.3 og 5.2).

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklorotiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer.

Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft.

Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundært trangvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomene omfatter akutt redusert synsskarphet eller øyesmerter, og opptrer vanligvis timer til uker etter oppstart av behandlingen.

Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Det primære tiltaket er å seponere legemidlet så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling kan være nødvendig dersom det intraokulære trykket fortsatt er høyt. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan omfatte kjent sulfonamid- eller penicillinallergi.

Akutt luftveistoksisitet

Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av akutt luftveistoksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) etter bruk av hydroklortiazid. Lungeødem ble typisk utviklet i løpet av minutter eller timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved inntreden omfatter symptomene dyspné, feber, nedsatt lungefunksjon og hypotensjon.

Dersom diagnosen ARDS mistenkes, skal Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz seponeres og hensiktsmessig behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke administreres til pasienter som tidligere har opplevd ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Annet

Hos pasienter som får tiazider kan overfølsomhetsreaksjoner forekomme uansett om pasienten har eller ikke har allergi eller bronkialastma i anamnesen. Forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er blitt rapportert ved bruk av tiazider.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Losartan

Rifampicin og flukonazol er rapportert å redusere nivået av den aktive metabolitten. Kliniske konsekvenser av disse interaksjonene er ikke utredet.

Som med andre legemidler som blokkerer angiotensin II eller dets effekter, kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren, amilorid), kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium

eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. legemidler som inneholder trimetoprim) resultere i økt serumkalium. Samtidig bruk frarådes.

Som med andre legemidler som påvirker utskillelsen av litium, kan litiumutskillelsen reduseres. Litiumnivåene i serum bør derfor overvåkes nøye dersom litiumsalter skal gis samtidig med angiotensin II-reseptorantagonister.

Ved samtidig administrering av angiotensin II-antagonister og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre ved betennelsesdempende doser og ikke-selektive NSAID), kan det forekomme en reduksjon av den antihypertensive effekten. Samtidig bruk av angiotensin II-antagonister og NSAID kan medføre økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, inklusive mulig akutt nyresvikt, og økninger i serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig underliggende nyrefunksjon. Kombinasjonen bør administreres med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør tas hensyn til overvåkning av nyrefunksjonen etter oppstart av samtidig behandling, og deretter jevnlig.

Hos enkelte pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med ikke-steroide betennelsesdempende legemidler, inklusive selektive COX-2-hemmere, kan samtidig administrering av angiotensin II-reseptorantagonister føre til videre forverring av nyrefunksjonen. Disse effektene er som regel reversible.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Andre substanser som induserer hypotensjon, som trisykliske antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: Samtidig bruk med disse legemidlene som senker blodtrykket, som hoved- eller bieffekt, kan øke risikoen for hypotensjon.

Hydroklortiazid

Ved samtidig bruk kan følgende legemidler føre til interaksjoner med tiaziddiuretika:

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva
Potensering av ortostatisk hypotensjon kan forekomme.

Antidiabetika (perorale og parenterale)
Tiazidbehandling kan svekke glukosetoleransen. Hos pasienter med diabetes kan det bli nødvendig å justere doseringen av antidiabetiske midler. Metformin bør brukes med forsiktighet grunnet risikoen for melkesyreacidose utløst av mulig hepatorenalt syndrom forbundet med hydroklortiazid.

Andre antihypertensiva
Potensering kan forekomme.

Kolestyramin og kolestipol
Absorpsjon av hydroklortiazid er svekket ved samtidig tilstedeværelse av anionbyttere. Enkelt doser av enten kolestyramin eller kolestipol binder hydroklortiazid og reduserer gastrointestinalt opptak med opptil henholdsvis 85 og 43 prosent.

Kortikosteroider, kortikotropin
Ytterligere reduserte elektrolyttnivåer, spesielt hypokalemi.

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin)

Mulig reduksjon i responsen til pressoraminer, men ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

Ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere (f.eks. tubokurarin)

Mulig forsterket effekt av den nevromuskulære blokkeren.

Litium

Diuretika reduserer renalclearance av litium og fører til en høy risiko for litiumtoksisitet. Samtidig bruk anbefales ikke.

Legemidler brukt i behandlingen av podagra (probenecid, sulfinpyrazon, allopurinol)

Dosejustering av urikosurika kan være nødvendig ettersom hydroklortiazid kan forhøye nivået av urinsyre i serum. En økning i dosen av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Koadministrering av tiazider kan øke forekomsten av overømfintlighetsreaksjoner til allopurinol.

Antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden)

Økning i biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen ved redusert gastrointestinal motilitet og tømmehastighet fra magen.

Cytotoksika (f.eks. cyclofosfamid, metotreksat)

Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksika og forsterke den myelosuppressive effekten av cytotoksika.

Salicylater

Ved høye doser salicylater kan hydroklortiazid øke den toksiske effekten som salicylatene har på sentralnervesystemet.

Metyldopa

Det har forekommet enkeltstående rapporter om hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og komplikasjoner av podagratypen.

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan bidra til å utløse digitalisinduserte hjerterytmier.

Legemidler som påvirkes av kaliumforstyrrelser i serum

Periodisk måling av serumkalium samt EKG anbefales når losartankalium/hydroklortiazid administreres samtidig med midler som påvirkes av kaliumforstyrrelser i serum (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika) og med følgende torsades de pointes-induserende midler (som omfatter enkelte antiarytmika), ettersom hypokalemi er en disponerende faktor til torsades de pointes (ventrikkeltakykardi):

- klasse Ia-antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- enkelte antipsykotika (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- andre legemidler f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV.

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsiumnivåene grunnet redusert utskillelse. Dersom kalsiumtilskudd må forskrives, bør serumkalsiumnivåene overvåkes og kalsiumdosen justeres i henhold til dette.

Interaksjon med laboratorieresultater

På grunn av tiaziders effekt på kalsiummetabolismen, kan de påvirke tester for paratyreoidfunksjonen (se punkt 4.4).

Karabamazepin

Risiko for symptomatisk hyponatremi. Klinisk og biologisk overvåking er påkrevet.

Jodbaserte kontrastmidler

Ved diuretikainduisert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jodproduktet.

Pasienter må rehydreres før administrering.

Amfotericin B (parenteralt), kortikosteroider, kortikotropin eller stimulerende laksantia eller glycyrrhizin (finnes i lakrisrot).

Hydroklortiazid kan intensivere elektrolyttubalansen, spesielt hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister:

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i svangerskapets første trimester (se pkt. 4.4). Bruk av AII-reseptorantagonist er kontraindisert i svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske bevis vedrørende risiko for teratogen effekt etter eksponering for ACE-hemmere i løpet av første trimester av svangerskapet er ikke konklusive, men en liten risikookkning kan ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med AII-reseptorantagonister, men det kan likevel være en tilsvarende risiko for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med AII-reseptorantagonist anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide flyttes over på alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandlingen med AII-reseptorantagonister stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes, dersom det er hensiktsmessig.

Eksponering overfor AII-reseptorantagonist i løpet av andre og tredje trimester er kjent for å indusere human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, retardert skalleforbening) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og skalle er anbefalt dersom eksponering overfor AII-reseptorantagonister har skjedd fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn med mødre som har tatt AII-reseptorantagonister bør observeres nøye for hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid:

Det er begrenset erfaring med hydroklortiazid i løpet av svangerskapet spesielt i løpet av første trimester. Dyrestudier er mangelfulle.

Hydroklortiazid krysser placentabarrieren. Basert på farmakologiske virkningsmekanismer av hydroklortiazid kan bruk i løpet av andre og tredje trimester føre til føtal perfusjon gjennom placenta og forårsake føtale og neonatale påvirkninger som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, hypertensjon under svangerskapet eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon i placenta uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan brukes.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister:

Losartan:

Fordi ingen informasjon er tilgjengelig vedrørende bruk av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ved amming, er bruk av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz under amming ikke anbefalt. Alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir intensiv diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz under amming er ikke anbefalt. Hvis Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz brukes under amming, bør doseringen være så lav som mulig.

Fertilitet

Ingen menneskelig data er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid være klar over at det av og til kan oppstå svimmelhet eller søvnighet når man behandles med antihypertensiva, spesielt under oppstart av behandlingen eller når dosen økes.

4.8 Bivirkninger

Hyppigheten av bivirkningene som omtales nedenfor er definert ved hjelp av følgende organklassesystem og frevenskonvensjon:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

I kliniske utprøvinger med losartankaliumsalt og hydroklortiazid ble det ikke observert egne bivirkninger for denne legemiddelkombinasjonen. Bivirkningene var begrenset til de som tidligere var observert med losartankaliumsalt og/eller hydroklortiazid.

I kontrollerte kliniske studier av essensiell hypertensjon var svimmelhet den eneste legemiddelrelaterte bivirkningen som forekom hyppigere enn med placebo hos minst 1 % av pasientene behandlet med losartan og hydroklortiazid.

I tillegg er følgende bivirkninger rapportert etter markedsføring av legemidlet:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatitt (leverbetennelse)	sjeldne
Undersøkelser	Hyperkalemi, forhøyet ALAT	sjeldne

Følgende bivirkninger er sett med en av enkeltkomponentene og kan være mulige bivirkninger av losartankalium/hydroklortiazid:

Losartan

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi, Henoch-Schönleins purpura, ekkymose, hemolyse	mindre vanlige
	trombocytopeni	ikke kjent
Hjertesykdommer	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, sternalgi, angina pectoris, AV-blokk grad II, cerebrovaskulær hendelse, myokardinfarkt, palpitasjoner, arytmi (atrieflimmer, sinusbradykardi, takykardi, ventrikkeltakykardi, ventrikkelflimmer)	mindre vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	vertigo, tinnitus	mindre vanlige
Øyesykdommer	tåkesyn, brennende/stikkende følelse i øyet, konjunktivitt, redusert synsskarphet	mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	abdominalmerter, kvalme, diaré, dyspepsi	vanlige
	konstipasjon, tann smerter, tørr munn, flatulens, gastritt, oppkast, obstipasjon	mindre vanlige
	intestinalt angioødem	sjeldne
	pankreatitt	ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni, tretthet, brystmerter	vanlige
	ansiktsødem, ødem, feber	mindre vanlige
	influenسالignende symptomer, uvelhet	ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	unormal leverfunksjon	ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	overfølsomhet: anafylaktiske reaksjoner, angioødem inkludert hevelser i spiserør og stemmebånd som forårsaker luftveisobstruksjon og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge; hos noen av disse pasientene er angioødem tidligere rapportert i forbindelse med bruk av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere;	sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	anoreksi, urinsyregikt	mindre vanlige

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelkramper, rygg smerter, bensmerter, myalgi	vanlige
	armsmerter, hovne ledd, knesmerter, muskel/skjelettsmerter, skuldersmerter, stivhet, artralgi, artritt, koksalg, fibromyalgi, muskelsvakhet	mindre vanlige
	rabdomyolyse	ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	hodepine, svimmelhet	vanlige
	nervøsitet, parestesier, perifer nevropati, skjelvinger, migrene, synkope	mindre vanlige
	dysgeusi	ikke kjent
Psykiatriske lidelser	insomni	vanlige
	angst, angstlidelse, panikklidelse, forvirring, depresjon, unormale drømmer, søvnforstyrrelser, søvnighet, hukommelsessvikt	mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt	vanlige
	nokturi, hyppig vannlating, urinveisinfeksjon	mindre vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	nedsatt libido, erektil dysfunksjon/impotens	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hoste, infeksjon i øvre luftveier, tett nese, sinusitt, sykdom i bihulene	vanlige
	ubehag i svelget, faryngitt, laryngitt, dyspné, bronkitt, epistakse, rhinitt, luftveiskongestion	mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	alopesi, dermatitt, tørr hud, erytem, rødme, lysfølsomhet, pruritt, utslett, urtikaria, svetting	mindre vanlige
Karsykdommer	vaskulitt	mindre vanlige
	doserelaterte ortostatiske effekter	ikke kjent
Undersøkelser	hyperkalemi, lett reduksjon i hematokrit og hemoglobin, hypoglykemi	vanlige
	lett forhøyet serumnivå av urinsyre og kreatinin	mindre vanlige
	forhøyet nivå av leverenzymmer og bilirubin	svært sjeldne
	hyponatremi	ikke kjent

Hydroklortiazid

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon	sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi	mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Insomni	mindre

		vanlige
Nevrologiske sykdommer	Kefalalgi	vanlige
Øyesykdommer	Forbigående tåkesyn, xantopsi	mindre vanlige
	Koroidal effusjon, akutt myopi, sekundært trangvinkelglaukom	ikke kjent
Karsykdommer	Nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt)	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Respirasjonssvikt, inkludert pneumonitt og lungeødem	mindre vanlige
	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)	svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Sialoadenitt, spasmer, mageirritasjon, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse	mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Ikterus (intrahepatisk kolestase), pankreatitt	mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Lysfølsomhet, urtikaria, toksisk epidermal nekrolyse	mindre vanlige
	Kutan lupus erythematosus	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper	mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Glukosuri, interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt	mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, svimmelhet	mindre vanlige
Godartede, ondartete og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)	Ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen spesifikk informasjon om behandling av overdose med losartan/hydroklortiazid. Behandlingen er symptomatisk og støttende. Behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz bør seponeres og pasienten observeres nøye. Foreslåtte tiltak omfatter brekninger dersom pasienten nylig har inntatt

legemidlet, og oppretting av dehydrering, elektrolyttubalanse, coma hepaticum og hypotensjon med etablerte prosedyrer.

Losartan

Det foreligger begrensede data vedrørende overdose hos menneske. De mest sannsynlige symptomene på overdosering forventes å være hypotensjon og takykardi, muligens bradykardi som et resultat av parasympatisk (vagus) stimulering. Dersom symptomatisk hypotensjon oppstår, bør støttebehandling startes.

Verken losartankalium eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

Hydroklortiazid

De vanligste tegnene og symptomene som er observert er de som er forårsaket av elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering forårsaket av overdreven diurese. Dersom digitalis også er administrert, kan hypokalemi forverre hjerterytmier.

Graden av hydroklortiazid som eventuelt fjernes ved hemodialyse er ikke fastslått.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet; Angiotensin II-antagonister og diuretika, ATC-kode: C09DA01.

Losartan/hydroklortiazid

Komponentene i Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz har vist seg å ha en forsterkende antihypertensiv effekt, og reduserer blodtrykket til en større grad enn hver av komponentene alene. Denne effekten er ansett som et resultat av at komponentenes effekt utfyller hverandre. Videre, ettersom hydroklortiazid er et diuretikum, øker det reninaktiviteten i plasma, øker aldosteronsekresjonen, senker serumkalium og øker nivåene av angiotensin II. Administrering av losartan blokkerer alle de fysiologisk relevante effektene av angiotensin II, og kan ved hemming av aldosteron ha en tendens til å svekke kaliumtapet forbundet med diuretikumet.

Losartan er vist å ha en mild og forbigående urikosurisk effekt. Hydroklortiazid er vist å forårsake mindre økninger i urinsyre. Kombinasjonen av losartan og hydroklortiazid har en tendens til å svekke den diuretikainduerte hyperurikemien.

Den antihypertensive effekten av losartan/hydroklortiazidkombinasjonen vedvarer i 24 timer. I kliniske studier med minst ett års varighet, ble den antihypertensive effekten opprettholdt ved vedvarende terapi. Til tross for den signifikante blodtryksreduksjonen, hadde administrering av losartan/hydroklortiazid ingen klinisk signifikant effekt på hjerterefrekvensen. I kliniske studier med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg, ble det laveste diastole blodtrykket etter 12 ukers behandling senket med i gjennomsnitt opptil 13,2 mmHg.

Losartan/hydroklortiazid er effektiv i reduksjonen av blodtrykket hos både kvinner og menn, svarte og ikke-svarte, yngre (<65 år) og eldre (≥65 år) pasienter, og er effektivt mot alle grader av hypertensjon.

Losartan

Losartan er en syntetisk fremstilt oral angiotensin II-reseptorantagonist (type AT1). Angiotensin II er en sterk vasokonstriktor. Det er det viktigste aktive hormonet i renin-angiotensin-systemet og en viktig faktor i styringen

av hypertensjon. Angiotensin II binder seg til AT1-reseptoren som finnes i mange vev (f.eks. i vaskulær glatt muskulatur, binyrene, nyrene og hjertet) og styrer mange viktige biologiske reaksjoner, inklusive vasokonstriksjon og frisetting av aldosteron. Angiotensin II stimulerer også proliferasjon av glatte muskelceller.

Losartan er en selektiv AT1-reseptorblokker. Både *in vitro* og *in vivo* hemmer både losartan og dets farmakologisk aktive karboksylsyremetabolitt E-3174 alle de fysiologisk relevante effektene av angiotensin II, uavhengig av kilde og syntesevei.

Losartan har ikke agonisteffekt og blokkerer heller ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler av betydning for kardiovaskulær regulering. Videre hemmer ikke losartankalium angiotensinkonverterende enzym (ACE) i å bryte ned bradykinin. Det er dermed ingen potensering av bradykininrelaterte bivirkninger.

Ved administrering av losartan fjernes den negative feedback som angiotensin II utfører på reninsekresjonen, og dette fører til økt plasma-reninaktivitet (PRA). Økt PRA fører igjen til økt angiotensin II-nivå i plasma. Selv med disse økningene opprettholdes antihypertensiv effekt og redusert serumaldosteronkonsentrasjon, noe som indikerer en effektiv angiotensin II-reseptorblokkade. Etter seponering av losartan falt PRA og angiotensin II-nivåene til baseline innen tre dager.

Både losartan og dets aktive hovedmetabolitt har mye større affinitet for AT1-reseptoren enn for AT2-reseptoren. På vektbasis er den aktive metabolitten 10 til 40 ganger mer effektiv enn losartan.

I en studie spesielt utformet for å vurdere forekomsten av hoste hos pasienter behandlet med losartan sammenlignet med pasienter behandlet med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste rapportert av pasienter som fikk losartan eller hydroklortiazid ganske lik, og signifikant mindre enn pasienter behandlet med en ACE-hemmer. I tillegg viste en samlet analyse av 16 dobbeltblinde kliniske studier med totalt 4131 pasienter at forekomsten av spontant rapportert hoste hos pasienter behandlet med losartan var ganske lik (3,1 %) den for pasienter som fikk placebo (2,6 %) eller hydroklortiazid (4,1 %), mens forekomsten ved behandling med ACE-hemmere var 8,8 %.

Hos ikke-diabetiske hypertensive pasienter med proteinuri, reduserer administrasjonen av losartankalium signifikant proteinuri, fraksjonell ekskresjon av albumin og IgG. Losartan opprettholder den glomerulære filtrasjonshastigheten og reduserer filtrasjonsfraksjonen. Generelt forårsaker losartan en reduksjon i serumurinsyre (vanligvis <0,4 mg/dl), noe som vedvarte ved kronisk behandling.

Losartan har ingen effekt på autonome reflekser og ingen vedvarende effekt på norepinefrin i plasma.

Hos pasienter med venstre ventrikkelsvikt, ga 25 mg og 50 mg doser losartan gode hemodynamiske og nevrohormonelle effekter vist ved en økning i hjerteindeks og redusert innkilt lungekapillærtrykk, systemisk vaskulær motstand, gjennomsnittlig systemisk arterietrykk og hjerterefrekvens, samt reduserte mengder aldosteron og norepinefrin i blodet. Forekomsten av hypotensjon var doserelatert hos disse hertesviktpasientene.

Hypertensjonstudier

I kontrollerte kliniske studier ga losartan gitt én gang daglig til pasienter med mild til moderat essensiell hypertensjon statistisk signifikant reduksjon av systolisk og diastolisk blodtrykk. Blodtrykksmåling 24 timer etter dosering sett i forhold til målinger tatt 5–6 timer etter dosering viser at blodtrykksreduksjonen opprettholdes over 24 timer. Den naturlige døgnrytmen ble opprettholdt. Blodtrykksreduksjonen på slutten av doseringsintervallet var ca. 70–80 % av effekten sett 5–6 timer etter dosering.

Seponering av losartan hos hypertensive pasienter førte ikke til brå blodtrykksøkning. Til tross for det markerte blodtrykksfallet hadde losartan ingen klinisk signifikant innvirkning på hjerterefrekvensen.

Losartan er like effektiv på både menn og kvinner, samt på både yngre (under 65 år) og eldre hypertensive pasienter.

LIFE-studien

LIFE-studien (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) var en randomisert, trippelblind, aktiv kontroll-studie med 9193 hypertensive pasienter fra 55 til 80 år med EKG-dokumentert venstre ventrikkelhypertrofi. Pasientene ble randomisert til losartan 50 mg eller atenolol 50 mg én gang daglig. Dersom blodtrykksmålet (<140/90 mmHg) ikke ble nådd, ble hydroklortiazid (12,5 mg) lagt til først, og deretter ble dosen av losartan eller atenolol ved behov økt til 100 mg én gang daglig. Ved behov ble andre antihypertensiva, med unntak av ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister eller betablokkere, lagt til for å nå blodtrykksmålet.

Gjennomsnittlig oppfølging var 4,8 år.

Det primære kombinerte endepunktet var kardiovaskulær morbiditet og mortalitet målt ved en reduksjon i kombinert forekomst av kardiovaskulære dødsfall, slag og myokardinfarkt. Blodtrykket ble betydelig redusert til lignende nivåer i de to gruppene. Behandling med losartan førte til en 13,0 % risikoreduksjon ($p=0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77–0,98) sammenlignet med atenolol for pasienter som nådde det primære kombinerte endepunktet. Dette var hovedsakelig relatert til en reduksjon i forekomsten av slag. Behandling med losartan reduserte risikoen for slag med 25 % i forhold til atenolol ($p=0,001$, 95 % konfidensintervall 0,63–0,89). Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av kardiovaskulære dødsfall og myokardinfarkt mellom behandlingsgruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker de renale tubulære mekanismene for elektrolyttreabsorpsjon ved direkte å øke ekskresjonen av natrium og klorid i omtrent tilsvarende mengder. Den diuretiske virkningen av hydroklortiazid er redusert plasmavolum, økt plasmareninaktivitet og økt aldosteronsekresjon, ledsaget av økt kalium- og bikarbonattap i urinen og redusert serumkalium. Renin-aldosteron-koblingen er mediert av angiotensin II. Samtidig administrasjon av angiotensin II-reseptorantagonist kan derfor reversere kaliumtapet som er forbundet med tiaziddiuretika.

Etter oral bruk starter diuresen innen 2 timer, når maksimum etter om lag 4 timer og vedvarer i om lag 6 til 12 timer. Den antihypertensive effekten varer i opptil 24 timer.

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. En klar sammenheng i kumulativ doserespons ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7- 2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Losartan

Etter peroral administrasjon absorberes losartan godt og gjennomgår first pass-metabolisme, der det dannes en aktiv karboksylsyremetabolitt og andre inaktive metabolitter. Den systemiske biotilgjengeligheten av losartan-tabletter er ca. 33 %. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 1 time for losartan og innen 3–4 timer for den aktive metabolitten. Det var ingen klinisk signifikant effekt på plasmakonsentrasjonen av losartan da virkestoffet ble administrert med et vanlig måltid.

Distribusjon

Losartan

Både losartan og dets aktive metabolitt er ≥ 99 % bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Losartans distribusjonsvolum er 34 liter. Studier hos rotte antyder at losartan krysser blod-hjernebarrieren i liten, om noen, grad.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid passerer placentabarrieren men ikke blod-hjernebarrieren, og utskilles i brystmelk.

Biotransformasjon

Losartan

Ca. 14 % av en intravenøs eller oralt administrert dose av losartan omdannes til den aktive metabolitten. Etter oralt og intravenøst inntak av ^{14}C -merket losartankalium, tilskrives sirkulerende plasmaradioaktivitet

hovedsakelig losartan og dets aktive metabolitt. Hos ca. 1 % av pasientene ble det funnet en lav omdannelse av losartankalium til den aktive metabolitten.

I tillegg til den aktive metabolitten, produseres det inaktive metabolitter, inklusive to hovedmetabolitter som dannes ved hydroksylering av butyl-sidekjeden og en mindre metabolitt, en N-2-tetrazolglukuronid.

Eliminasjon

Losartan

Plasmaclearance av losartan og dets aktive metabolitt er henholdsvis ca. 600 ml/minutt og 50 ml/minutt. Renalclearance av losartan og dets aktive metabolitt er henholdsvis ca. 74 ml/minutt og 26 ml/minutt. Når losartan administreres peroralt, utskilles ca. 4 % av dosen uforandret i urin, og ca. 6 % av dosen utskilles i urin som aktiv metabolitt. Farmakokinetikken til losartan og den aktive metabolitten er lineær ved orale doser av losartankalium inntil 200 mg.

Etter peroral administrasjon svekkes plasmakonsentrasjonene av losartan og dets aktive metabolitt polyeksponensielt med en terminal halveringstid på henholdsvis ca. 2 time og 6–9 timer. Ved dosering én gang daglig med 100 mg, akkumuleres verken losartan eller dets aktive metabolitt signifikant i plasma.

Losartan og dets metabolitter utskilles både i galle og urin. Etter en oral dose av ¹⁴C-merket losartan hos menneske, gjenfinnes ca. 35 % av radioaktiviteten i urinen og 58 % i avføringen.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres raskt via nyrene. Når plasmanivåene er blitt målt i minst 24 timer, har man observert at halveringstiden i plasma varierer mellom 5,6 og 14,8 timer. Minst 61 % av den orale dosen elimineres uforandret innen 24 timer.

Pasientfaktorer

Losartan/hydroklortiazid

Hos eldre hypertensive pasienter er ikke plasmakonsentrasjonen av losartan og dets aktive metabolitt samt absorpsjonen av hydroklortiazid signifikant forskjellig fra det som er funnet hos unge hypertensive pasienter.

Losartan

Hos pasienter med mild til moderat alkoholisk levercirrhose, var plasmanivået av losartan og dets aktive metabolitt etter oral dosering henholdsvis 5 og 1,7 ganger høyere enn hos unge mannlige frivillige.

Farmakokinetiske studier viste at AUC (areal under kurve) av losartan hos japanske og ikke-japanske, friske, frivillige menn ikke er forskjellig. AUC for karboksylsyremetabolitten (E-3174) var imidlertid forskjellig hos de to gruppene, med tilnærmet 1,5 ganger høyere eksponering hos japanske personer enn hos ikke-japanske personer. Den kliniske betydning av disse resultatene er ikke kjent.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller karsinogenitet. Det toksiske potensialet til kombinasjonen losartan/hydroklortiazid ble vurdert i kroniske toksisitetsstudier med opptil seks måneders varighet hos rotte og hund etter peroral dosering, og forandringene som ble observert i disse studiene med kombinasjonen var i hovedsak forårsaket av losartan. Inntak av losartan/hydroklortiazid-kombinasjonen førte til en reduksjon i

parametre for røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit), en økning i urea-N i serum, redusert hjertevekt (uten tilsvarende histologiske funn) og gastrointestinale forandringer (lesjoner i slimhinnene, sår, erosjoner, blødninger).

Det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos rotte eller kanin behandlet med losartan/hydroklortiazid-kombinasjonen. Føtotoksisitet hos rotte, vist ved en lett økning i overtallige ribben i F1-generasjonen, ble observert da hunner ble behandlet før og under graviditet. Som observert i studier med losartan alene, oppsto det føtale og neonatale bivirkninger, inklusive nyretoksisitet og føtale dødsfall, da drektige rotter ble behandlet med losartan/hydroklortiazid-kombinasjonen sent i graviditeten og/eller laktasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Silisifisert, mikrokrySTALLinsk cellulose

Kolloidal vannfri silika

Krysskarmellosenatrium

Silikondioksid

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Hydroksypropylcellulose

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter anbrudd:

Boks: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen.

HDPE-boks: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen. Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i OPA/Alu/PVC/Alu-blistre eller ACLAR/PVC/Alu-blistre i en eske, eller er pakket i en HDPE-boks med PP-skrukork. HDPE-boksen inneholder et tørkemiddel (silikagel som absorberer fuktighet) enten i plastkorken eller i en kapsel/pose. Kapselen/posen med silikagel må ikke svelges.

Blister: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter

Boks: 100, 250 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

09-7227

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.12.2011

Dato for siste fornyelse: 01.11.2013

10. OPPDATERINGSDATO

22.01.2025