

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/12,5 mg on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”100” ja ”12.5”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon potilaille, joiden verenpaine ei pysy hallinnassa pelkästään losartaanilla tai hydroklooritiatsidilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Losartaania ja hydroklooritiatsidia ei tule käyttää aloitushoitona, vaan potilaille, joiden verenpaine ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään losartaanikaliumilla tai hydroklooritiatsidilla.

Annostitruuksessa suositellaan käytettäväksi valmisteiden vaikuttavia aineita (losartaania ja hydroklooritiatsidia) erillisinä valmisteina.

Jos potilaan verenpaine ei ole riittävän hyvin hallinnassa, voidaan harkita siirtymistä monoterapiasta suoraan kiinteään yhdistelmävalmisteeseen silloin, kun se on hoidon kannalta tarkoituksenmukaista.

Tavanomainen ylläpitoannos on yksi Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 50 mg/12,5 mg -tabletti kerran vuorokaudessa (losartaanikaliumia 50 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg). Annos voidaan suurentaa kahteen Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 50 mg/12,5 mg tablettiin vuorokaudessa tai yhteen Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/25 mg -tablettiin (losartaanikaliumia 100 mg/hydroklooritiatsidia 25 mg) kerran vuorokaudessa potilaille, joille Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ei saa aikaan riittävää

vastetta annoksella 50 mg/12,5 mg. Enimmäisannos on yksi Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/25 mg -tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kolmen tai neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/12,5 mg -tabletteja (losartaanikaliumia 100 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg) on saatavilla potilaille, joiden losartaanikaliummonoterapian annos on titrattu 100 mg:aan ja joiden verenpainelääkitystä tulee tehostaa.

Munuaisten vajaatoiminta ja hemodialyysi

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidossa aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Losartaanikalium/hydroklooritiatsiditabletteja ei suositella hemodialyysipotilaille. Losartaanikalium/hydroklooritiatsiditabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ts. kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Intravaskulaarinen volyymivaje

Volyymivaje ja/tai natriumvajaumus on korjattava ennen losartaanikalium/hydroklooritiatsidihoidon aloittamista.

Maksan vajaatoiminta

Losartaanikalium/hydroklooritiatsidi on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita.

Pediatriiset potilaat

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmistetta ei pidä antaa lapsille eikä nuorille.

Antotapa

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz voidaan ottaa yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -tabletit otetaan vesilasillisen kanssa.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys losartaanille, sulfonamidijohdoksille (kuten hydroklooritiatsidille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hoitoresistentti hypokalemia tai hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteitä ahtauttava sairaus
- Vaikeahoitoinen hyponatremia
- Oireinen hyperurikemia/kihti
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Anuria
- Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Losartaani

Angioedeema

Jos potilaalla on aikaisemmin todettu angioedeemaa (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta), hänen tilaansa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.8).

Hypotensio ja intravaskulaarinen volyymivaje

Oireista hypotensiota, erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen, saattaa esiintyä potilailla, joilla on volyymivaje ja/tai natriumvajaus voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun vuoksi. Nämä tilat on korjattava ennen Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Elektrolyyttitasapainon häiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ja ne tulee korjata. Tästä syystä plasman kaliumpitoisuutta ja kreatiniinipuhdistuma-arvoja on seurattava tarkoin, etenkin, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien valmisteiden (esim. trimetopriimiä sisältävät valmisteet) samanaikaista käyttöä losartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -tabletteja on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin todettu lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, sillä farmakokineettisten tietojen perusteella losartaanin pitoisuus kirroosipotilaiden plasmassa on suurentunut merkittävästi. Losartaanin käytöstä ei ole kokemuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Tästä syystä Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän eston seurauksena on ilmoitettu muutoksia munuaistoiminnassa, myös munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti potilailla, joilla munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta. Tämä koskee mm. potilaita, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai entuudestaan munuaisten toimintahäiriö).

Kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua on myös todettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä munuaistoiminnan muutokset saattavat korjautua, kun hoito lopetetaan. Losartaania on annettava varoen potilaille, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisen siirto

Munuaissiirteen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä reagoi verenpainelääkkeisiin, jotka vaikuttavat estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -tablettien käyttöä tässä potilasryhmässä ei siis suositella.

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden käytön yhteydessä, iskeemistä kardiovaskulaari- tai aivoverisuonisairautta sairastavien verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

Sydämen vajaatoiminta

Muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tavoin valmisteiden käyttöön liittyy vaikean valtimohypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan riski, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös munuaisten vajaatoiminta.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Etniset erot

Kuten angiotensiinikonvertaasineestäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiini – reseptorin salpaajat alentavat verenpainetta heikommin mustaihoisilla kuin muissa potilasryhmissä. Tämä saattaa johtua alhaisten reniiniarvojen suuremmasta esiintyvyydestä mustaihoisilla verenpainetautiä sairastavilla potilailla.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos Angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hydroklooritiatsidi

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö

Samoin kuin muita verenpainelääkkeitä käytettäessä joillakin potilailla voi ilmetä oireista hypotensiota. Potilaita on tarkkailtava neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöihin viittaavien kliinisten oireiden, esim. nestevajauksen, hyponatremian, hypokloremian, hypomagnesemian tai hypokalemian varalta. Oireita voi esiintyä, mikäli potilaalla on ripulia tai hän oksentelee. Näiden potilaiden seerumin elektrolyyttipitoisuudet tulee määrittää asianmukaisin väliajoin. Jos potilaalla on turvotusta, hänellä saattaa esiintyä lämpimällä säällä diluutiosta johtuvaa hyponatremiaa.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5). Piilevä diabetes saattaa edetä tiatsidihoidon aikana diabetekseksi.

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa ajoittain vähäistä seerumin kalsiumpitoisuuden nousua. Huomattava hyperkalsemia saattaa olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä saattaa esiintyä veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousua.

Joillakin potilailla saattaa esiintyä tiatsidihoidon yhteydessä hyperurikemiaa, ja/tai heille saattaa puhjeta kihti. Koska losartaani vähentää virtsahapon määrää, losartaani yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa vähentää diureettien aiheuttamaa hyperurikemiaa.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, koska se saattaa aiheuttaa intrahepaattisen kolestaasin ja koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset voivat johtaa maksakoomaan.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -tabletit ovat vasta-aiheisia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttäviä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Reaktion oireita ovat muun muassa näkökyvyn äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja ne alkavat tyypillisesti muutaman tunnin tai viikkojen kuluessa lääkähoidon aloittamisesta. Akuutti ahdaskulmaglaukooma voi hoitamattomana johtaa pysyvään näönmenetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidihoidon keskeyttäminen mahdollisimman pian. Pikaista lääketieteellistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, ellei silmänpainetta saada hallintaan. Akuutille ahdaskulmaglaukoomalle altistavia riskitekijöitä voivat olla esimerkiksi aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Muut

Tiatsidihoidon yhteydessä saattaa esiintyä yliherkkyysoireita myös potilailla, joilla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa. Systeemisen lupus erythematosuksen pahentumista tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsidihoidon yhteydessä.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz sisältää natriumia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Losartaani

Rifampisiiniin ja flukonatsolin on ilmoitettu pienentävän aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Näiden yhteisvaikutusten kliinisiä seurauksia ei ole tutkittu.

Kuten muiden angiotensiini II:n muodostumista tai vaikutuksia estävien lääkkeiden, myös losartaanin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien nesteenoitoilääkkeiden (esim. spironolaktonin, triamterenin, amiloridin), kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien valmisteiden (esim. trimetopriimiä sisältävien valmisteiden) kanssa saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Kuten muidenkin natriumin eritykseen vaikuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä, litiumin erittyminen saattaa heikentyä. Seerumin litiumpitoisuuksia on siksi seurattava tarkoin, jos litiumsuoloja annetaan samanaikaisesti angiotensiini II –reseptorin salpaajien kanssa.

Verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentää, kun angiotensiini II –reseptorin salpaajia annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (selektiivisten COX-2-estäjien, tulehdusta estävinä annoksina annetun asetyylisalisyylihapon ja ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa. Samanaikainen angiotensiini II –reseptorin salpaajien tai diureettien ja tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa suurentaa munuaisten toimintahäiriöiden pahenemisen riskiä, kuten mahdollista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta etenkin, jos potilaan munuaistoiminta on ennestään heikkoa. Tätä lääkeyhdistelmää on annettava varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja säännöllisesti myöhemminkin.

Angiotensiini II –reseptorin salpaajien samanaikainen anto saattaa heikentää munuaistoimintaa entisestään, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt ja hän käyttää tulehduskipulääkkeitä, mukaan lukien selektiivisiä syklo-oksigenaasi-2-estäjiä. Tällaiset vaikutukset ovat yleensä korjautuvia.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet, kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni, amifostiiini: näiden joko päävaikutuksenaan tai sivuvaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

Hydroklooritiatsidi

Seuraavilla lääkeaineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa samanaikaisesti käytettynä:

Alkoholi, barbituraatit, euforisoivat analgeetit ja masennuslääkkeet
Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

Diabeteslääkkeet (oraaliset valmisteet ja insuliini)

Tiatsidihoito saattaa vaikuttaa glukoosinsietoon. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia on annettava varoen, koska hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisvika aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Muut verenpainelääkkeet

Additiivinen vaikutus.

Kolestyramiini ja kolestipoli

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä. Kolestyramiinin ja kolestipolin kerta-annokset sitovat hydroklooritiatsidin ja vähentävät sen imeytymistä maha-suolikanavasta jopa 85 % (kolestyramiini) ja 43 % (kolestipoli).

Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)

Voimakas elektrolyyttivajaus, erityisesti hypokalemia.

Vasoaktiiviset amiinit (esim. adrenaliini)

Vasoaktiivisten amiinien vaikutus saattaa heiketä, mutta ei niin paljon, että se olisi esteenä niiden käytölle.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Herkkyys lihasrelaksantille saattaa lisääntyä.

Litium

Diureetit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä seurauksena litiumin toksisten vaikutusten riski on suuri. Diureettien samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella.

Kihti­lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)

Urikosuuristen lääkevalmisteiden annosta saattaa olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidi- tai sulfinpyratsoniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidien samanaikainen anto saattaa lisätä allopurinolista aiheutuvia yliherkkyysoireita.

Antikolinergiset lääkeaineet (esim. atropiini, biperideeni)

Tiatsidityyppisten diureettien biologinen hyötyosuus suurenee, koska ruoansulatuskanavan motiliteetti vähenee ja mahan tyhjenemisnopeus hidastuu.

Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää solunsalpaajien munuaispuhdistumaa ja voimistaa niiden luuydintä lamaavia vaikutuksia.

Salisylaattit

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa suurten salisylaattiammosten yhteydessä salisylaattien toksisia vaikutuksia keskushermostoon.

Metyylidopa

Hemolyyttistä anemiamia on ilmoitettu yksittäistapauksina, kun hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa on käytetty samanaikaisesti.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito saattaa suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden riskiä.

Digitalisglykosidit

Tiatsideista aiheutuva hypokalemia tai hypomagnesemia saattaa edistää digitaliksesta aiheutuvien sydämen rytmihäiriöiden kehittymistä.

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumarvojen ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan, kun losartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa käytetään samanaikaisesti lääkkeitä, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet), sekä seuraavien kääntyvien kärkien takykardiaa (kammiotakykardiaa) aiheuttavien lääkevalmisteiden (myös joidenkin rytmihäiriölääkkeiden) kanssa, jolloin hypokalemia on kääntyvien kärkien takykardialle altistava tekijä:

- luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- tietyt psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, laskimoon annettava erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, terfenadiini, laskimoon annettava vinkamiini).

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta, koska sen erittyminen vähenee. Jos kalsiumlisien määrääminen potilaalle on välttämätöntä, seerumin kalsiumpitoisuuksia on seurattava ja kalsiumannosta on muutettava sen mukaisesti.

Vaikutukset laboratoriokeisiin

Koska tiatsidit vaikuttavat kalsiumin aineenvaihduntaan, ne saattavat vaikuttaa lisäkilpirauhasen toimintakokeisiin (ks. kohta 4.4).

Karbamatsepiini

Oireisen hyponatremian riski. Potilaan tilan kliininen ja biologinen seuranta on tarpeen.

Jodia sisältävät varjoaineet

Jos potilaalla on diureeteista aiheutuvaa nestevajausta, hänellä on akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, etenkin, jos hänelle annetaan suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta.

Potilaille on annettava nesteytystä ennen jodia sisältävän varjoaineen antamista.

Amfoterisiini B (parenteraalinen), kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni, suolen liikkeitä stimuloivat laksatiivit tai glykyrritsiini (lakritsi)

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyyttitasapainon häiriöitä, etenkin hypokalemiaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus Angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut Angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt Angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriötä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Angiotensiini II reseptorin salpaajat:

Losartaani:

Koska ei ole olemassa tietoa Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandozin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos Losartan/Hydrochlorothiazide Sandozia käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

Hedelmällisyys

Ihmistutkimuksista saatua tietoa ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että verenpainelääkkeiden käyttöön voi toisinaan liittyä heitehuimausta tai uneliaisuutta, varsinkin hoidon alkuvaiheessa tai annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

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

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Losartaanikaliumsuola-hydroklooritiatsidiyhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu tälle yhdistelmälle ominaisia haittavaikutuksia. Kaikki haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin havaittu losartaanikaliumsuolalla ja/tai hydroklooritiatsidilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla heitehuimaus oli ainoa lääkitykseen liittyväksi katsottu haittavaikutus, jonka ilmaantuvuus oli losartaani-hydroklooritiatsidilla suurempi kuin plasebolla ja jota esiintyi vähintään 1 prosentilla potilaista.

Näiden lisäksi on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia sen jälkeen, kun valmiste on tullut markkinoille:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Maksa ja sappi	hepatiitti	harvinainen
Tutkimukset	hyperkalemia, ALAT-arvojen suureneminen	harvinainen

Vaikuttavilla aineilla on erikseen käytettynä havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä myös losartaanikaliumin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä:

Losartaani

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
------------------------	-----------------------	-------------------------

Veri ja imukudos	anemia, Henoch–Schönleinin purppura, mustelmat, hemolyysi	melko harvinainen
	trombosytopenia	tuntematon
Sydän	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, kipu rintalastan alueella, rasitusrintakipu, luokan II eteis-kammiokatkos, aivohalvaus, sydäninfarkti, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä, sinusbradykardia, takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä)	melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	kiertohuimaus (vertigo), tinnitus	melko harvinainen
Silmät	näön hämärtyminen, polttava/pistävä tunne silmässä, sidekalvotulehdus, näöntarkkuuden heikkeneminen	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt	yleinen
	ummetus, hammaskipu, suun kuivuminen, ilmavaivat, gastriitti, oksentelu, obstipaatio	melko harvinainen
	pankreatiitti	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus, väsymys, rintakipu	yleinen
	kasvojen turvotus, turvotus, kuume	melko harvinainen
	flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus	tuntematon
Maksa ja sappi	maksan toiminnan poikkeavuudet	tuntematon
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys: anafylaktiset reaktiot, angioedeema, johon liittyy hengitysteiden tukkeutumista aiheuttava kurkunpään ja äänihuulten turpoaminen ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoaminen. Joillakin näistä potilaista oli aikaisemmin esiintynyt angioedeemaa muiden lääkkeiden, muun muassa ACE:n estäjien, käytön yhteydessä.	harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahaluttomuus, kihti	melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristukset, selkäkipu, alaraajakipu, lihassärky	yleinen
	yläraajakipu, nivelten turpoaminen, polvikipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, hartiakipu, jäykkyys, nivelkipu, niveltulehdus, lonkkakipu, fibromyalgia, lihasten heikkous	melko harvinainen
	rabdomyolyysi	tuntematon
Hermosto	päänsärky, huimaus	yleinen

	hermostuneisuus, parestesiat, perifeerinen neuropatia, vapina, migreeni, pyörtyminen	melko harvinainen
	makuhäiriö	tuntematon
Psykkiset häiriöt	unettomuus	yleinen
	ahdistuneisuus, ahdistuneisuushäiriö, paniikkihäiriö, sekavuus, masennus, poikkeavat unet, unihäiriöt, uneliaisuus, muistin heikkeneminen	melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	munuaistoiminnan huononeminen, munuaisten vajaatoiminta	yleinen
	nokturia, tihentynyt virtsaamistarve, virtsatieinfektio	melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	sukupuolivietin heikkeneminen, erektiohäiriö/impotenssi	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä, ylempien hengitysteiden infektio, nenän tukkoisuus, sinuiitti, sinussairaus	yleinen
	epämiellyttävä tunne nielussa, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus, hengenahdistus, keuhkoputkentulehdus, nenäverenvuoto, nuha, keuhkokongestio	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	hiustenlähtö, ihotulehdus, ihon kuivuminen, punoitus, punastelu, valoherkkyys, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, hikoilu	melko harvinainen
Verisuonisto	verisuonitulehdus	melko harvinainen
	annosriippuvaiset ortostaattiset vaikutukset	tuntematon
Tutkimukset	hyperkalemia, hematokriitti- ja hemoglobiiniarvojen vähäinen pieneneminen, hypoglykemia	yleinen
	seerumin urea- ja kreatiniiniarvojen vähäinen suureneminen	melko harvinainen
	maksan entsyymi- ja bilirubiiniarvojen suureneminen	hyvin harvinainen
	hyponatremia	tuntematon

Hydroklooritiatsidi

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyytinen anemia, leukopenia, purppura, trombosytopenia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	anafylaktinen reaktio	harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahaluttomuus, hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalemia, hyponatremia	melko harvinainen
Psykkiset häiriöt	unettomuus	melko harvinainen

Hermosto	päänsärky	yleinen
Silmät	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisen näkeminen	melko harvinainen
	suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys, ahdaskulmaglaukooma	tuntematon
Verisuonisto	nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengitysvaikeus, pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien	melko harvinainen
	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)	hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	sylikirauhastulehdus, kouristukset, mahan ärsytys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus	melko harvinainen
Maksa ja sappi	keltaisuus (intrahepaattinen kolestaasi), haimatulehdus	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	valoherkkyys, nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	melko harvinainen
	ihon punahukka	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristukset	melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	glukosuria, interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta	melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä) *.	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, huimaus	melko harvinainen

* Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Losartaani/hydroklooritiatsidi –valmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa spesifisiä tietoja. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -hoito tulee keskeyttää ja potilasta tulee tarkkailla huolellisesti.

Mahdollisia toimenpiteitä ovat oksennuttaminen, jos lääke on otettu äskettäin, sekä nestehukan, elektrolyyttitasapainon häiriön, maksakooman ja hypotension korjaaminen vakiintunein menetelmin.

Losartaani

Yliannostuksesta ihmisillä on vähän tietoa. Todennäköisimpiä oireita ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa saattaa esiintyä parasympaattisen hermoston (vagaalisen) stimulaation seurauksena. Jos oireista hypotensiota ilmaantuu, potilaalle on aloitettava oireenmukainen hoito.

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Hydroklooritiatsidi

Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet johtuvat elektrolyyttipuutoksesta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja liiallisen diureesin aiheuttamasta dehydraatiosta. Hypokalemia saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöitä digitaalihoitoa saavilla potilailla.

Toistaiseksi ei ole selvitetty, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu verestä hemodialyysissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II –reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA01

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz -valmisteen vaikuttavilla aineilla on osoitettu olevan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus. Yhdistelmävalmisteella aikaansaatu verenpaineen lasku on suurempi kuin kummallakin vaikuttavalla aineella erikseen, minkä katsotaan johtuvan vaikuttavien aineiden toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista. Diureettisen vaikutuksensa johdosta hydroklooritiatsidi lisää plasman reniiniaktiivisuutta, aldosteronin eritystä ja angiotensiini II:n pitoisuutta sekä vähentää seerumin kaliumpitoisuutta. Losartaani estää angiotensiini II:n kaikki fysiologisesti merkittävät vaikutukset. Estämällä aldosteronia se mahdollisesti vähentää hydroklooritiatsidiin liittyvää kaliuminmenetystä.

Losartaanilla on osoitettu olevan lievä ja lyhykestoinen virtsahapon eritystä lisäävä vaikutus. Hydroklooritiatsidin on osoitettu suurentavan jonkin verran veren virtsahappopitoisuutta. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito näyttää lieventävän diureetin aiheuttamaa hyperurikemiaa.

Losartaani/hydroklooritiatsidivalmisteen verenpainetta alentava vaikutus pysyy yllä läpi vuorokauden. Vähintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Vaikka verenpaine aleni merkittävästi, losartaani/hydroklooritiatsidivalmisteella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sydämen sykkeeseen. Kliinisissä tutkimuksissa 12 viikon losartaani 50 mg/hydroklooritiatsidi 12,5 mg -hoito alensi istuessa mitattua diastolista verenpainetta enimmillään keskimäärin 13,2 mmHg.

Losartaani/hydroklooritiatsidi tehoaa yhtä hyvin hypertensioon miehillä ja naisilla, mustilla potilailla ja muissa potilasryhmissä ja sekä alle että yli 65-vuotiailla. Losartaani/hydroklooritiatsidi tehoaa hypertension vaikeusasteesta riippumatta.

Losartaani

Losartaani on suun kautta otettava, synteettisesti tuotettu angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT₁) salpaaja. Angiotensiini II, voimakas verisuonia supistava aine, on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä osa hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II sitoutuu AT₁-reseptoreihin, joita on monissa kudoksissa (esim. verisuonten sileälihaksessa, lisämunuaisissa, munuaisissa ja sydämessä), ja se aikaansaa monia tärkeitä biologisia vaikutuksia, kuten verisuonten supistumisen ja aldosteronin vapautumisen. Angiotensiini II stimuloi myös sileälihassolujen lisääntymistä.

Losartaani salpaa selektiivisesti AT₁-reseptoreja. Losartaani ja sen farmakologisesti aktiivinen karboksyylihappometaboliitti, E 3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä angiotensiini II:n vaikutuksia sen alkuperästä tai synteesisireitistä riippumatta.

Losartaanilla ei ole agonistivaikutusta eikä se salpaa muita sydämen ja verisuonten toiminnan säätelyn kannalta merkityksellisiä hormonireseptoreja eikä ionikanavia. Losartaani ei myöskään estä bradykiniiniä pilkkovan entsyymin, ACE:n (kininaasi II:n), toimintaa. Bradykiniinivälitteiset haittavaikutukset eivät siis voimistu.

Losartaania käytettäessä reniinin eritykseen kohdistuva angiotensiini II:n negatiivinen palaute eliminoituu ja plasman reniiniaktiivisuus lisääntyy. Plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen johtaa plasman angiotensiini II -pitoisuuden suurenemiseen. Näistä vaikutuksista huolimatta verenpainetta alentava vaikutus ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus säilyvät, mikä viittaa tehokkaaseen angiotensiini II -reseptorien salpaukseen. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle 3 vuorokauden kuluessa losartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Sekä losartaanilla että sen tärkeimmällä aktiivisella metaboliitilla on huomattavasti suurempi affiniteetti AT₁-reseptoriin kuin AT₂-reseptoriin. Aktiivinen metaboliitti on 10–40 kertaa aktiivisempi kuin losartaani painon mukaan mitattuna.

Yskän esiintyvyyttä arvioitiin tutkimuksessa losartaania ja ACE:n estäjiä saaneilla potilailla. Losartaania tai hydroklooritiatsidia saaneiden potilaiden ilmoittaman yskän esiintyvyys oli samaa luokkaa ja merkitsevästi vähäisempi kuin ACE:n estäjiä saaneilla potilailla. Lisäksi 4 131 potilaalla tehdyn, 16 kaksoissokkoutetun kliinisen lääketutkimuksen kokonaisanalyysissä spontaanisti ilmoitetun yskän esiintyvyys oli losartaanihoidoa saaneilla samankaltainen (3,1 %) kuin lumelääkettä (2,6 %) tai hydroklooritiatsidia (4,1 %) saaneilla, kun taas ACE:n estäjiä saaneilla esiintyvyys oli 8,8 %.

Losartaani vähentää merkitsevästi proteinuriaa sekä albumiinin ja IgG:n erittymistä virtsaan hypertensiotilailta, joilla on ei-diabeettinen proteinuria. Losartaanihoidon aikana glomerulusfiltraatio pysyy ennallaan ja filtraatiofraktio vähenee. Yleensä losartaani pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta (tavallisesti < 0,4 mg/dl). Tämä vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa.

Losartaani ei vaikuttanut autonomisiin refleksiin eikä sillä ollut pitkäaikaista vaikutusta plasman noradrenaliiniin.

Vasemman kammion vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 25 mg:n ja 50 mg:n losartaaniannokset saivat aikaan positiivisia hemodynaamisia ja neurohormonaalisia vaikutuksia, jotka näkyivät sydänindeksin nousuna ja keuhkopillaarien kiilapaineen, systeemisen verisuonivastuksen, keskimääräisen systeemisen valtimoverenpaineen ja sydämen lyöntitiheyden laskuna sekä vastaavasti verenkierrossa esiintyvien aldosteroni-

ja noradrelinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypotension esiintyvyys oli annoksesta riippuva.

Hypertensiotutkimukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kerran päivässä annettu losartaani alensi systolista ja diastolista verenpainetta tilastollisesti merkitsevästi lievää tai keskivaikeaa essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla. Verenpaineen mittaukset 24 tunnin ja 5–6 tunnin kuluttua annoksesta osoittivat, että verenpainetta alentava vaikutus ja luonnollinen vuorokausirytmä säilyivät läpi vuorokauden. Verenpaineen lasku annosvälin lopussa oli 70–80 % 5–6 tuntia annoksen jälkeen todetusta.

Losartaanihoidon lopettaminen ei aiheuttanut verenpainepotilaille äkillistä verenpaineen nousua (rebound-vaikutus). Huolimatta huomattavasta verenpaineen laskusta losartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta sydämen sykkeeseen.

Losartaani tehoaa yhtä hyvin hypertensioon miehillä ja naisilla ja sekä alle että yli 65-vuotiailla.

LIFE-tutkimus

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu, aktiivikontrolloitu kolmoissokkotutkimus. Tutkimukseen osallistui 9 193 iältään 55–80-vuotiaasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan 50 mg losartaania kerran vuorokaudessa tai 50 mg atenololia kerran vuorokaudessa. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenololiannosta suurennettiin tarvittaessa annokseen 100 mg/vrk. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä, ACE:n estäjiä lukuun ottamatta, angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa. Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty sydän- ja verisuoniperäinen sairastavuus ja kuolleisuus määriteltynä sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin ilmaantuvuuden vähenemisenä. Verenpaine laski merkitsevästi ja yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Losartaanahoito pienensi ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % luottamusväli 0,77–0,98) atenololihoitoon verrattuna. Tämä johtui pääasiassa aivohalvausten vähenemisestä. Losartaanahoito pienensi aivohalvausriskiä 25 % ($p = 0,001$, 95 % luottamusväli 0,63–0,89) atenololiin verrattuna. Sydän- ja verisuoniperäisten kuolemien ja sydäninfarktien osalta hoitoryhmät eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppi 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei tunneta täysin. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon liittyvään munuaisten tubulusemekanismiin suoraan lisäämällä natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen yhtä paljon. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus pienentää plasmatilavuutta, voimistaa plasman reniiniaktiivisuutta ja lisää aldosteronin erittymistä, minkä seurauksena kaliumin ja bikarbonaatin poistuminen elimistöstä virtsan mukana lisääntyy ja seerumin kaliumarvot pienenevät. Reniini-aldosteronijärjestelmä on angiotensiini II -välitteinen, joten angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikainen antaminen pyrkii kumoamaan tiatsididiureetteihin liittyvää kaliumhukkaa.

Suun kautta annettuna hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus alkaa kahden tunnin kuluessa, saavuttaa huippunsa noin neljässä tunnissa ja kestää noin 6–12 tuntia. Verenpainetta alentava vaikutus säilyy jopa 24 tuntia.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Losartaani

Suun kautta annettu losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihiappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanitablettien systeeminen biologinen hyötyosuus on noin 33 %. Losartaanin keskimääräinen huippupitoisuus saavutetaan yhdessä tunnissa ja aktiivisen metaboliitin 3–4 tunnissa. Ruoan ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi plasman losartaanipitoisuuteen, kun sitä annettiin vakioaterian yhteydessä.

Jakautuminen

Losartaani

Sekä losartaani että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat vähintään 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Losartaanin jakautumistilavuus on 34 litraa. Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan losartaani läpäisee veri-aivoesteen heikosti, jos lainkaan.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veri-aivoestettä, ja sitä erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Losartaani

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun ¹⁴C-merkityn losartaanikaliumannoksen jälkeen plasmassa havaittavan radioaktiivisuuden katsotaan johtuvan pääasiassa losartaanista ja sen aktiivisesta metaboliitista. Noin yhdellä prosentilla tutkituista henkilöistä losartaanin on todettu muuttuvan aktiiviseksi metaboliitiksi vain vähäisessä määrin.

Aktiivisen metaboliitin lisäksi losartaanista muodostuu inaktiivisia metaboliitteja, joista kaksi on butyylisivuketjun hydroksylaation kautta muodostuneita päämetaboliitteja ja yksi vähäisempi N-2-tetratsoliglukuronidimetaboliitti.

Eliminaatio

Losartaani

Losartaanin plasmapuhdistuma on noin 600 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 50 ml/min. Losartaanin munuaispuhdistuma on noin 74 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 26 ml/min. Suun kautta annetusta losartaaniannoksesta noin 4 % erittyy virtsaan muuttumattomana ja noin 6 % aktiivisena metaboliittina. Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on lineaarinen aina 200 mg:n oraaliseen losartaaniannokseen saakka.

Suun kautta annetun losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet alenevat polyeksponentiaalisesti. Losartaanin terminaalinen puoliintumisaika on 2 tuntia ja aktiivisen metaboliitin 6–9 tuntia. Kun losartaania annetaan 100 mg kerran vuorokaudessa, plasmaan ei kerry merkittävästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Losartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä sekä sappeen että virtsaan. Ihmisille suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä losartaaniannoksesta noin 35 % erittyy virtsaan ja 58 % ulosteeseen.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu, vaan erittyy nopeasti munuaisten kautta. Tutkimuksissa, joissa pitoisuuksia plasmassa on seurattu vähintään 24 tuntia, hydroklooritiatsidin puoliintumisaika plasmassa on vaihdellut 5,6 tunnista 14,8 tuntiin. Vähintään 61 % oraalista annoksesta poistuu muuttumattomana elimistöä 24 tunnin kuluessa.

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa iäkkäillä hypertensiopotilailla eivät poikkea merkittävästi nuorten hypertensiopotilaiden pitoisuuksista. Eroa ei ole myöskään hydroklooritiatsidin imeytymisessä.

Losartaani

Kun losartaania annettiin suun kautta lievää tai keskivaikavaa alkoholin aiheuttamaa maksakirroosia sairastaville potilaille, losartaanipitoisuus plasmassa oli 5 kertaa ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus 1,7 kertaa suurempi kuin nuorilla vapaaehtoisilla miehillä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että japanilaisten ja muiden kuin japanilaisten terveiden mieshenkilöiden losartaanin AUC-arvoissa ei ole eroja. Karboksyylihappometaboliitin (E-3174) AUC-arvoissa näyttää kuitenkin olevan eroja näiden kahden ryhmän välillä; japanilaisilla henkilöillä arvot ovat noin 1,5 kertaa suuremmat kuin muilla kuin japanilaisilla henkilöillä. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Losartaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Suun kautta annetun losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta arvioitiin kroonista toksisuutta koskevissa, enintään kuuden kuukauden ajan kestäneissä tutkimuksissa rotilla ja koirilla. Näissä tutkimuksissa tämän lääkeyhdistelmän käytön yhteydessä havaitut muutokset aiheutuivat lähinnä losartaanista. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän anto aiheutti veren punasolumuuttujien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä ja seerumin ureatyypipitoisuuden suurenemistä, sydämen painon vähenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja).

Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla rotilla tai kaniineilla ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta. Rotilla havaittiin sikiötoksisuutta (ylimääräisten kylkiluiden esiintyvyys lisääntyi hieman F1-sukupolvessa, kun naaraat saivat hoitoa ennen tiineyttä ja koko tiineyden ajan). Kuten losartaanitutkimuksissakin, sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia (myös munuaistoksisuutta ja sikiökuolemia) havaittiin, kun tiineille rotille annettiin losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tiineyden loppuvaiheessa ja/tai laktaation aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
piidioksidi, kolloidinen, vedetön
kroskarmelloosinatrium
piidioksidi
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
hydroksipropyyliselluloosa
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Avatun lääkevalmisteen kesto aika:

Purkki: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

HDPE-purkki: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu OPA/Alu/PVC/Alu-läpipainopakkauksiin tai ACLAR/PVC/Alu-läpipainopakkauksiin, jotka on pakattu koteloon, tai HDPE-purkkiin, jossa on PP-kierrekorkki.

HDPE-purkki sisältää piidioksidigeeliä (kuivatusaineena) joko muovisessa kierrekorkissa tai kapselissa/annospussissa. Piidioksidigeelikapselia/-annospussia ei saa niellä.

Läpipainopakkaus: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Purkki: 100 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28237

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.01.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 01.11.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/12,5 mg är en vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett märkt med ”100” och ”12.5” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll med losartan eller hydroklortiazid i monoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Losartan och hydroklortiazid ska inte användas som inledande behandling, utan hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll vid behandling med losartankalium eller hydroklortiazid i monoterapi.

Dostitrering med de individuella komponenterna (losartan och hydroklortiazid) rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll.

Vanlig underhållsdos är en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 50 mg/12,5 mg (losartankalium 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg) en gång dagligen. För de patienter som inte svarar tillräckligt på Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 50 mg/12,5 mg kan dosen ökas till 2 tabletter Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 50 mg/12,5 mg eller en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/25 mg (losartankalium 100 mg/hydroklortiazid 25 mg) en gång dagligen. Den maximala dosen är en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 100 mg/25 mg en gång dagligen. Blodtryckssänkande effekt uppnås vanligen inom 3–4 veckor efter påbörjad behandling. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz

100 mg/12,5 mg (losartankalium 100 mg/hydroklortiazid 12,5 mg) finns tillgängligt för de patienter som har titrerats till 100 mg losartankalium i monoterapi men som behöver ytterligare blodtrycks kontroll.

Nedsatt njurfunktion och hemodialys

Ingen initial dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (d.v.s. kreatininclearance 30–50 ml/min). Losartankalium- och hydroklortiazidtabletter rekommenderas inte till patienter som genomgår hemodialys. Losartankalium/hydroklortiazidtabletter ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (d.v.s. kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Minskad blodvolym

Salt- och vätskebrist bör korrigeras före behandling med losartankalium/hydroklortiazidtabletter.

Nedsatt leverfunktion

Losartankalium/hydroklortiazid är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ska inte ges till barn och ungdomar.

Administreringssätt

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan användas tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz tabletter ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot losartan, sulfonamidderivat (som hydroklortiazid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Terapieresistent hypokalemi eller hyperkalcemi
- Kraftigt nedsatt leverfunktion; gallstas och gallvägsobstruktion
- Refraktär hyponatremi
- Symtomatisk hyperurikemi/gikt
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (d.v.s. kreatininclearance <30 ml/min)
- Anuri
- Samtidig användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Losartan

Angioödem

Patienter med angioödem i anamnesen (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) bör uppföljas noggrant (se avsnitt 4.8).

Hypotoni och minskad blodvolym

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med vätske- och/ eller saltbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltfattig kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanliga hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och bör åtgärdas. Plasmakoncentrationer av kalium och kreatininclearance bör därför uppföljas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance 30–50 ml/min.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum (t.ex. läkemedel som innehåller trimetoprim) tillsammans med losartan/hydroklortiazid rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetisk data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz är därför kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Som en följd av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har förändringar av njurfunktionen inklusive njursvikt rapporterats (framför allt hos patienter vars njurfunktion är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom).

Liksom för andra läkemedel som påverkar reninangiotensin-aldosteronsystemet har öknings i S-urea och S-kreatinin rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en enda kvarvarande njure. Dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla vid utsättande av behandlingen. Losartan bör användas med försiktighet hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en enda kvarvarande njure.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz rekommenderas därför inte.

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en överdriven blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom.

Hjärtsvikt

Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan nedsatt njurfunktion, finns det (som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet) en risk för svår arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Etniska skillnader

Liksom har observerats för ACE-hämmare verkar losartan och andra angiotensinantagonister inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninivå hos den svarta hypertensiva populationen.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonist anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonist avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hydroklortiazid

Hypotoni och elektrolyt-/vätskerubbning

Liksom med all blodtryckssänkande behandling kan symtomatisk hypotoni uppträda hos vissa patienter. Patienter bör uppföljas för kliniska tecken på rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen, t.ex. minskad blodvolym, hyponatremi, hypokloremisk alkalos, hypomagnesemi eller hypokalemi, vilket kan förekomma under tillstötande diarré eller kräkningar. Regelbundna kontroller av serumelektrolyter bör utföras med lämpliga intervall hos dessa patienter. Hyponatremi kan förekomma hos ödematösa patienter i samband med väderlek med höga temperaturer.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesläkemedel inklusive insulin kan behövas (se avsnitt 4.5). Latent diabetes kan bli manifest under tiazidbehandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka intermittenta och lätt förhöjda kalciumvärden i serum. Tydlig hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyroidism. Tiazidbehandling bör sättas ut innan test avseende paratyroideafunktion utförs.

Tiazider kan vara förenade med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden.

Tiazider kan hos vissa patienter framkalla hyperurikemi och/eller gikt. Då losartan minskar urinsyranivåerna, kan losartan i kombination med hydroklortiazid minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, då det kan orsaka intrahepatisk kolestas och då mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan framkalla leverkoma.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för icke-melanom hudcancer.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av hydroklortiazid kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen är akut insättande nedsatt synskärpa eller ögonsmärter, som i typiska fall uppträder inom timmar till veckor efter behandlingsstarten. Obehandlat kan akut trångvinkelglaukom leda till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen består i att så snabbt som möjligt avbryta läkemedelsbehandlingen. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket är fortsatt onormalt. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan vara anamnes på sulfonamid- eller penicillinallergi.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Övrigt

Hos patienter som behandlas med tiazider kan överkänslighetsreaktioner inträffa oavsett om anamnes på allergi eller bronkialastma finns. Försämring eller aktivering av lupus erytematosus (SLE) har rapporterats vid användning av tiazider.

Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz innehåller natrium.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Losartan

Rifampicin och flukonazol har visats minska nivåerna av aktiv metabolit. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner har inte utvärderats.

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II eller dess effekter, kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t.ex. spironolaktin, triamteren och amilorid), kaliumtillskott, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum (t.ex. läkemedel som innehåller trimetoprim), medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig behandling rekommenderas inte.

Liksom för andra läkemedel som påverkar utsöndringen av natrium kan utsöndringen av litium minska. Vid samtidig behandling med litiumsalt och angiotensin II-antagonister bör därför litiumnivån i serum uppföljas noggrant.

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID (d.v.s. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister eller diuretika tillsammans med NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen ska ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med NSAID, inkluderande selektiva COX-2-hämmare, kan samtidig behandling med angiotensin II-antagonister resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Andra substanser som inducerar hypotoni såsom tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: samtidig användning av dessa läkemedel som sänker blodtrycket, som huvudsaklig effekt eller biverkning, kan öka risken för hypotoni.

Hydroklortiazid

Följande läkemedel kan interagera med tiaziddiuretika om de ges samtidigt:

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva
Förstärkning av ortostatisk hypotoni kan uppträda.

Antidiabetika (peroral och insulin)

Behandling med en tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas. Metformin bör användas med försiktighet då det finns risk för att laktacidosis utlöses genom en eventuell funktionell njursvikt knuten till hydroklortiazid.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Additiv effekt.

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Engångsdoser av antingen kolestyramin eller kolestipolhartser binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i gastrointestinaltrakten med upp till 85 % respektive 43 %.

Kortikosteroider, ACTH

Förstärker elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Pressoraminer (t.ex. adrenalin)

Svaret på pressoraminer kan eventuellt minska men inte tillräckligt för att förhindra användning av dem.

Icke-polariserande skelettmuskelavslappnande medel (t.ex. tubocurarin)

Svaret på muskelavslappnande medel kan möjligen öka.

Litium

Diuretika minskar renalt clearance för litium och ökar risken för litiumtoxicitet; samtidig användning rekommenderas inte.

Läkemedel för behandling av gikt (t.ex. probenecid, sulfipyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av urinsyra i serum. Höjd dos av probenecid eller sulfipyrazon kan vara nödvändig. Samtidig användning av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden)

Kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel och potentiära deras myelosuppressiva effekt.

Salicylater

Vid höga doser av salicylater kan hydroklortiazid förstärka salicylats toxiska effekt på det centrala nervsystemet.

Metyldopa

Enskilda fall av hemolytisk anemi har förekommit vid samtidig användning av hydroklortiazid och metyldopa.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalisinducerade hjärtarytmier.

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden uppföljning av serumkalium och EKG rekommenderas när losartan/hydroklortiazid ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i kaliumnivån i serum (t.ex. digitalisglykosider,

antiarytmika) och följande läkemedel (inkluderar vissa antiarytmika) som kan leda till torsade de pointes (ventrikulär takykardi), eftersom hypokalemi är en predisponerande faktor för torsade de pointes:

- antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika av klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV).

Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka serumkalcium på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna uppföljas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Laboratorietest interaktioner

På grund av sina effekter på kalciummetabolism kan tiazider interagera med paratyroidfunktionstest (se avsnitt 4.4).

Karbamazepin

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk uppföljning av patienten krävs.

Joderat kontrastmedel

I fall av diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid höga doser av joderat kontrastmedel.

Patienten ska hydreras innan behandling med joderade kontrastmedel ges.

Amfotericin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH, laxativ eller glycyrrhizin (finns i lakrits)

Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentär perfusion och orsaka fetala och neonatala effekter såsom gulsot, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling kan användas.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister:

Losartan:

Eftersom ingen information angående användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz under amning finns, rekommenderas inte Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölken hos människa endast i små mängder. Tiazider i höga doser som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz rekommenderas därför inte vid amning. Om Losartan/Hydroklortiazide Sandoz används under amning bör doserna hållas så låga som möjligt.

Fertilitet

Inga humandata finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och sömnhet tillfälligt kan förekomma vid antihypertensiv behandling, särskilt vid inledande av behandling eller vid dosökning.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt organsystem och frekvensområde enligt följande indelning:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

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

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

I kliniska studier med losartankaliumsalt och hydroklortiazid har inga biverkningar som är specifika för kombinationen observerats. Biverkningar har varit begränsade till dem som har rapporterats tidigare med losartankaliumsalt och/eller hydroklortiazid.

I kontrollerade kliniska studier på essentiell hypertoni, var yrsel den enda biverkningen som rapporterades som läkemedelsrelaterad och som förekom med en högre incidens än placebo hos ≥ 1 % av patienter behandlade med losartan och hydroklortiazid.

Utöver dessa biverkningar har följande ytterligare biverkningar rapporterats efter godkännandet:

Organklass	Biverkning	Frekvens
Lever och gallvägar	hepatit	sällsynta
Undersökningar	hyperkalemi, stegring av S-ALAT	sällsynta

De biverkningar som har observerats med de enskilda komponenterna och vilka kan vara potentiella biverkningar med losartankalium/hydroklortiazid är följande:

Losartan

Organklass	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	anemi, Henoch-Schönleins purpura, ekkymos, hemolys	mindre vanliga
	trombocytopeni	ingen känd frekvens
Hjärtat	hypotoni, ortostatisk hypotoni, sternalgi, angina pectoris, AV-block grad II, cerebrovaskulär händelse, hjärtinfarkt, palpitationer, arytmier (förmaksflimmer, sinusbradykardi, takykardi, kammartakykardi, ventrikelflimmer)	mindre vanliga
Öron och balansorgan	vertigo, tinnitus	mindre vanliga
Ögon	dimsyn, brännande/stickande känsla i ögat, konjunktivit, minskad synskärpa	mindre vanliga
Magtarmkanalen	buksmärta, illamående, diarré, dyspepsi	vanliga
	förstoppning, dentalsmärta, muntorrhet, flatulens, gastrit, kräkningar, förstoppning	mindre vanliga
	pankreatit	ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni, trötthet, bröstsmärta	vanliga
	ansiktsödem, ödem, feber	mindre vanliga
	influenسالiknande symtom, sjukdomskänsla	ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	onormal leverfunktion	ingen känd frekvens

Organklass	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	överkänslighet: anafylaktiska reaktioner, angioödem inkluderande svullnad av larynx och glottis orsakande luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga. Vissa av patienterna som upplevde angioödem hade tidigare haft denna biverkning vid behandling med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare.	sällsynta
Metabolism och nutrition	anorexi, gikt	mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramp, ryggvärk, smärta i ben, myalgi	vanliga
	smärta i armar, ledsvullnad, smärta i knän, muskuloskeletal smärta, smärta i axel, stelhet, artralgi, artrit, koxalgi, fibromyalgi, muskelsvaghet	mindre vanliga
	rabdomyolys	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel	vanliga
	nervositet, parestesier, perifer neuropati, tremor, migrän, synkope	mindre vanliga
	dysgeusi	ingen känd frekvens
Psykiska störningar	insomnia	vanliga
	ängslan, ångestsyndrom, paniksyndrom, förvirring, depression, förändrat drömmönster, sömnstörningar, somnolens, nedsatt minnesförmåga	mindre vanliga
Njurar och urinvägar	nedsatt njurfunktion, njursvikt	vanliga
	nocturi, frekventa urintömningar, urinvägsinfektion	mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	minskad libido, erektil dysfunktion/impotens	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinuit, besvär med bihålorna	vanliga
	svalgbesvär, faryngit, laryngit, dyspné, bronkit, epistaxis, rinit, lungkongestion.	mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	alopeci, dermatit, torr hud, erytem, flush, fotosensibilitet, pruritus, utslag, urtikaria, svettningar	mindre vanliga
Blodkärl	vaskulit	mindre vanliga
	dosrelaterade ortostatiska effekter	ingen känd frekvens
Undersökningar	hyperkalemi, lätt minskning av hematokrit och hemoglobin, hypoglykemi	vanliga
	lätt ökning av S-urea och S-kreatinin	mindre vanliga

Organklass	Biverkning	Frekvens
	ökning av leverenzym och bilirubin	mycket sällsynta
	hyponatremi	ingen känd frekvens

Hydroklortiazid

Organklass	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni	mindre vanliga
Immunsystemet	anafylaktisk reaktion	sällsynta
Metabolism och nutrition	anorexi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi	mindre vanliga
Psykiska störningar	insomnia	mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	vanliga
Ögon	övergående dimsyn, xantopsi	mindre vanliga
	choroidal effusion, akut myopi, trångvinkelglaukom	ingen känd frekvens
Blodkärl	nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andningssvårighet, inklusive pneumoni och lungödem	mindre vanliga
	ARDS (Akut andnödssyndrom, se avsnitt 4.4)	mycket sällsynta
Magtarmkanalen	sialoadenit, spasmer, magirritation, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning	mindre vanliga
Lever och gallvägar	ikterus (intrahepatisk gallstas), pankreatit	mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	fotosensibilitet, urtikaria, toxisk epidermal nekrolys	mindre vanliga
	kutan lupus erythematosus	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramp	mindre vanliga
Njurar och urinvägar	glukosuri, intestinal nefrit, nedsatt njurfunktion, njursvikt	mindre vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) *.	ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, yrsel	mindre vanliga

* Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen specifik information om överdosering med losartan/hydroklorotiazid finns tillgänglig. Överdoser behandlas symtomatiskt och stödjande. Behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz bör avslutas och patienten övervakas noggrant.

Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning om intaget skett nyligen samt korrigerande av dehydrering, elektrolytrubbningar, leverkoma och hypotoni med sedvanliga metoder.

Losartan

Data avseende överdosering hos människa är begränsad. De troligaste tecknen på överdosering torde vara hypotoni och takykardi; bradykardi kan uppkomma från parasympatisk (vagal) stimulering. Om symtomatisk hypotoni skulle förekomma, bör stödjande behandling inledas.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

Hydroklorotiazid

De vanligaste tecknen och symtom som observerats är de som orsakats av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. Om digitalis administrerats samtidigt kan hypokalemin förstärka hjärtrytmrubbningar.

Det har inte fastslagits i vilken utsträckning hydroklorotiazid elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister och diuretika. ATC-kod: C09DA01

Losartan- och hydroklorotiazid

Komponenterna i Losartan/Hydrochlorothiazide Sandoz har visats ha en additiv effekt på blodtryckssänkningen, d.v.s. de sänker blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig. Denna effekt är troligen ett resultat av komplementära effekter av de båda komponenterna. Som ett resultat av dess diuretiska effekt ökar hydroklorotiazid plasmareninaktiviteten och aldosteron sekretionen, minskar S-kalium och ökar angiotensin II-nivåerna. Tillförsel av losartan hämmar alla patofysiologiskt relevanta effekter av angiotensin II och kan via hämning av aldosteron bidra till minskning av den kaliumförlust som är förenad med diuretika.

Losartan har visats ge en svag och övergående ökning av utsöndringen av urinsyra. Hydroklorotiazid har visats ge en modest ökning av urinsyranivåerna. Kombinationen losartan/hydroklorotiazid bidrar till att minska diuretikainducerad hyperurikemi.

Den blodtryckssänkande effekten av losartan/hydroklorotiazid kvarstår under 24 timmar. I kliniska studier som pågått under åtminstone ett år bibehålls den blodtryckssänkande effekten vid fortsatt behandling. Trots den signifikanta sänkningen av blodtrycket hade behandlingen med losartan/hydroklorotiazid ingen kliniskt signifikant effekt på hjärtfrekvensen. I kliniska studier sjönk dalvärdet för det diastoliska blodtrycket i sittande ställning med i genomsnitt upp till 13,2 mmHg efter 12 veckors behandling med losartan 50 mg/hydroklorotiazid 12,5 mg.

Losartan/hydroklorotiazid sänker blodtrycket effektivt hos män och kvinnor, svarta och icke-svarta och hos yngre (< 65 år) och äldre (≥ 65 år) patienter och är effektiv vid alla svårighetsgrader av hypertoni.

Losartan

Losartan är en syntetiskt framställd peroral angiotensin II-receptorantagonist (typ AT₁-antagonist). Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primärt aktiva hormonet i renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertoni. Angiotensin II binder till AT₁-receptorn i olika vävnader (t.ex. vaskulär glatt muskulatur, binjure, njurar och hjärta) och framkallar en rad viktiga fysiologiska effekter, inkluderande vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation hos glatt muskulatur.

Losartan blockerar selektivt AT₁-receptorn. *In vitro* och *in vivo* blockerar losartan och dess farmakologiskt aktiva karboxylsyrametabolit E-3174 alla fysiologiskt kända effekter av angiotensin II, oavsett ursprung eller syntesväg.

Losartan har ingen agonistaktivitet och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för hjärt-kärlfunktion. Losartan hämmar inte heller ACE (kinas II), det enzym som bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon ökning av oönskade bradykininmedierade effekter.

Under behandling med losartan resulterade avlägsnande av angiotensin II:s negativa återkoppling gällande reninfrisättning i ökad plasmareninaktivitet (PRA). Ökning av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa ökningarna bibehålls blodtryckssänkande effekt och suppression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II-receptorblockad. Efter utsättande av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivåer till dess utgångsvärden inom 3 dagar.

Både losartan och dess huvudsakliga aktiva metabolit har en större affinitet till AT₁-receptorn än till AT₂-receptorn. Den aktiva metaboliten är 10–40 gånger mer aktiv än losartan baserat på viktförhållandet.

I en studie specifikt utformad för att utvärdera förekomsten av hosta hos patienter som behandlades med losartan jämfört med patienter som behandlades med ACE-hämmare, var den rapporterade incidensen hos patienter som fick losartan eller hydroklorotiazid likvärdig och signifikant mindre än hos patienter som fick ACE-hämmare. I en total analys av 16 dubbelblinda kliniska studier med 4 131 patienter var dessutom incidensen av spontana rapporter om hosta hos patienter som behandlades med losartan likvärdig (3,1 %) jämfört med placebo (2,6 %) eller hydroklorotiazid (4,1 %), medan incidensen med ACE-hämmare var 8,8 %.

Hos hypertensiva patienter utan diabetes med proteinuri ger behandling med losartankalium en signifikant minskning av proteinuri, fraktionerad albuminutsöndring och IgG. Glomerulusfiltrationen bibehålls oförändrad medan filtrationsfraktionen minskar. Losartan ger vanligtvis minskade urinsyranivåer i serum (vanligen < 0,4 mg/dl) vilket kvarstår vid kronisk behandling.

Losartan har inga effekter på autonoma reflexer och ingen kvarstående effekt på noradrenalin i plasma.

Hos patienter med vänsterkammerhypertrofi gav losartandoser på 25 mg och 50 mg positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter karakteriserade av en hjärtindexökning och sänkningar av det pulmonella kapillärkilstrycket, systemisk kärlesistens, genomsnittligt systemiskt artärblodtryck och hjärtfrekvens samt en minskning av cirkulerande aldosteron och noradrenalinivåer. Förekomsten av hypotoni var dosrelaterad hos dessa hjärtsviktpatienter.

Hypertonistudier

I kontrollerade kliniska studier har behandling med losartan en gång dagligen hos patienter med lätt till måttlig essentiell hypertoni visat statistiskt signifikanta sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätningar av blodtrycket 24 timmar efter dosering jämfört med 5–6 timmar efter dosering visade blodtryckssänkning över 24 timmar; den naturliga dygnsrytmen bibehölls. Blodtryckssänkning vid slutet av dosintervallet var 70–80 % av den effekt som sågs 5–6 timmar efter dosering.

Utsättning av losartanbehandling hos hypertensiva patienter ledde inte till en plötslig höjning av blodtrycket (rebound-effekten). Trots markanta sänkningar av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydelsefulla effekter på hjärtfrekvensen.

Effekten av losartan är likvärdig hos män och kvinnor samt hos yngre (under 65 års ålder) och äldre hypertensiva patienter.

LIFE-studien

LIFE-studien (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) var en randomiserad, trippelblind studie med aktiv kontroll med 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55–80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammerhypertrofi. Patienterna randomiserades till losartan 50 mg en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (< 140/90 mmHg) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan- eller atenololdosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller betablockare, lades till vid behov för att uppnå målblodtryck. Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

Det primära resultatmättet var sammansatt av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet mätt som en minskning av den kombinerade incidensen av dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant till likvärdiga nivåer i de båda grupperna. Behandling med losartan resulterade i en riskminskning på 13,0 % ($p=0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77–0,98) jämfört med atenololbehandling hos patienter med det sammansatta resultatmättet. Resultatet berodde huvudsakligen på en signifikant minskning av strokeincidensen. Behandling med losartan gav en riskreduktion för stroke med 25 % jämfört med atenolol ($p=0,001$, 95 % konfidensintervall 0,63–0,89). Antal fall av död i hjärt-kärlsjukdom och hjärtinfarkt skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras

farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är inte helt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar direkt utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasma-reninaktivitet och ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat S-kalium. Renin-aldosteron-effekten medieras av angiotensin II, vilket innebär att samtidig administrering av en angiotensin II-receptorantagonist tenderar att motverka tiazidmedierad sänkning av kaliumnivån.

Efter peroralt intag börjar den diuretiska effekten inom 2 timmar, når sitt högsta värde inom 4 timmar och kvarstår under cirka 6 till 12 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcancer och 8 629 fall av skivepitelcancer matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiazid ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för basalcancer och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både basalcancer och skivepitelcancer. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Losartan

Efter peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår första passagemetabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och andra inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgängligheten för losartan tabletter är cirka 33 %. Den genomsnittliga maximala koncentrationen av losartan och dess aktiva metabolit uppnås inom cirka 1 timme respektive 3–4 timmar. Man såg ingen kliniskt signifikant effekt på plasmakoncentrationen av losartan vid administrering tillsammans med en standardiserad måltid.

Distribution

Losartan

Både losartan och dess aktiva metabolit binds till $\geq 99\%$ till plasmaprotein, huvudsakligen albumin. Distributionsvolymen av losartan är 34 liter. Studier med råttor tyder på att losartan passerar blodhjärnbarriären dåligt, om alls.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid passerar över placentabarriären men inte blodhjärnbarriären samt utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Losartan

Cirka 14 % av given intravenös eller peroral dos losartan omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter intravenös eller peroral tillförsel av radioaktivt märkt (^{14}C) losartankalium, härrör cirkulerande radioaktivitet i plasma huvudsakligen från losartan och dess aktiva metabolit. Minimal omvandling av losartan till dess aktiva metabolit sågs hos cirka 1 % av de studerade individerna.

Utöver den aktiva metaboliten bildas också inaktiva metaboliter, inkluderande två huvudsakliga metaboliter som bildas genom hydroxylering av butyl-sidokedjan och en mindre förekommande metabolit, en N-2 tetrazolglukuronid.

Elimination

Losartan

Plasma clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 600 ml/min respektive 50 ml/min. Renalt clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 74 ml/min respektive 26 ml/min. Cirka 4 % av en peroral dos utsöndras oförändrad i urinen och cirka 6 % utsöndras som aktiv metabolit i urinen. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering med losartandoser upp till 200 mg.

Efter peroral administrering avtar koncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit polyexponentiellt med en terminal halveringstid på 2 timmar respektive 6–9 timmar. Då losartan ges 100 mg en gång per dygn ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Eliminering av losartan och dess metaboliter sker via utsöndring till både gallan och urinen. Efter tillförsel av en peroral ^{14}C -märkt losartandos hos människa utsöndras cirka 35 % i urinen och 58 % i avföringen.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte utan elimineras snabbt via njurarna. I studier där koncentrationer i plasma följts upp under minst 24 timmar, har halveringstiden för hydroklortiazid i plasma varierat från 5,6 timmar till 14,8 timmar. Minst 61 % av en oral dos elimineras oförändrat ur kroppen inom 24 timmar.

Farmakokinetiska egenskaper hos patienter

Losartan-hydroklortiazid

Plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit skiljer sig inte nämnvärt mellan äldre och yngre patienter med hypertension. Det finns inte heller skillnader i absorptionen av hydroklortiazid.

Losartan

Hos patienter med mild till måttlig alkoholinducerad levercirros var plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga frivilliga män (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Farmakokinetikstudier visade att AUC för losartan hos japanska och hos icke-japanska friska manliga försökspersoner inte skiljer sig åt. Emellertid verkar det som AUC för karboxylsyrametaboliten (E-3174) skiljer sig mellan de två grupperna med en ungefärlig 1,5-faldig högre exponering hos japanska försökspersoner än hos icke-japanska försökspersoner. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är inte känd.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Den toxiska potentialen för kombinationen losartan och hydroklortiazid utvärderades i toxicitetsstudier med upp till 6 månaders kronisk behandling av råttor och hund efter oral administrering. De observerade effekterna i dessa studier med kombinationen kom huvudsakligen från losartan-komponenten. Administrering av kombinationen losartan och hydroklortiazid inducerade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S-urea-N, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner, sår, erosion, blödningar i magsäckslimhinnan).

Man såg inga tecken på teratogenicitet hos råttor eller kanin som behandlades med kombinationen losartan och hydroklortiazid. Fostertoxicitet observerades hos råttor, vilket visades genom en lätt ökad förekomst av extra revben hos F1-generationen, då honorna behandlades före och under hela dräktigheten. Såsom vid losartanstudierna observerades fetala- och neonatala biverkningar, även njurtoxicitet och fosterdöd, då dräktiga råttor behandlades med kombinationen losartan och hydroklortiazid under sen dräktighet och/eller under laktationen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Hydroxietylcellulosa
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet för läkemedlet efter öppnande:

Burk: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Bliester: Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen.

HDPE-burk: Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettarna är förpackade i OPA/Alu/PVC/Alu-bliester eller ACLAR/PVC/Alu-bliester och förvarade i en kartong, eller förpackade i HDPE-burkar med PP-skruvlock.

HDPE-burken innehåller kiseldioxidgel (som torkmedel) antingen i skruvlocket av plast eller i en kapsel/påse. Svälj inte kapseln/påsen med kiseldioxidgel.

Bliester: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter.

Burk: 100 och 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28237

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.01.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 01.11.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.06.2022