

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losartan/Hydrochlorothiazide Teva 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Losartan/Hydrochlorothiazide Teva 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 mg/12,5 mg:

Varje tablett innehåller 50 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

100 mg/25 mg:

Varje tablett innehåller 100 mg losartankalium och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämnen med känd effekt:

50 mg/12,5 mg:

Varje tablett innehåller 135 mg laktosmonohydrat.

100 mg/25 mg:

Varje tablett innehåller 270 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

50 mg/12,5 mg:

Gula, ovala, bikonvexa tabletter märkta med "5" och "0" på ena sidan och en brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg/25 mg:

Gula, ovala, bikonvexa tabletter präglade med "1" och "00" på ena sidan och en brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Losartan/Hydrochlorothiazide Teva är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos patienter som inte uppnår tillräcklig blodtryckskontroll med enbart losartan eller hydroklortiazid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Losartan och hydroklortiazid ska inte användas som inledande behandling, utan hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll 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 blodtryckskontroll.

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

Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

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

Patienter med minskad blodvolym

Salt- och vätskebrist bör korrigeras före behandling med losartan/hydroklortiazid-tabletter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

Pediatrisk population (<18 år)

Data på barn och ungdomar saknas. Losartan/hydroklortiazid bör därför inte ges till barn och ungdomar.

Administreringsätt

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

Losartan/Hydrochlorothiazide Teva tabletter skall sväljas med ett glas vatten.

Losartan/Hydrochlorothiazide Teva kan administreras med eller utan mat.

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 (dvs kreatininclearance <30 ml/min)
- Anuri
- Samtidig användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Teva och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat 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 följas noggrant (se avsnitt 4.8).

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive losartan (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med losartan/hydroklortiazid avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Hypotoni och hypovolemi

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller natriumbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Teva 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 följas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance mellan 30-50 ml/min.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, 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 Teva 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 Teva är därför kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökning i blodurea och serumkreatinin rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en 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 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/hydroklortiazid-tabletter 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-angiotensin-systemet - en risk för allvarlig arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Etniska skillnader

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

Graviditet

Behandling med angiotensin-II-antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs 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 AIIRAs 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 salt-/vätskerubbning

Liksom vid all blodtryckssänkande behandling, kan symtomatisk hypotoni uppträda hos vissa patienter. Patienter bör uppmärksammas för kliniska tecken på rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen t ex vätskebrist, 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 vara nödvändigt (se avsnitt 4.5). Latent diabetes mellitus 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.

Ögonsjukdomar

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. Symtom innefattar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter påbörjad behandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling är att sätta ut läkemedlet så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Allergier mot sulfonamid eller penicillin i anamnesen kan utgöra riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

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 Teva sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

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 Teva 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 (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. 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 hudlesionser 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 NMSC (se även avsnitt 4.8).

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.

Hjälpämne

Laktos

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Losartan

Rifampicin och flukonazol har visats reducera 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 spironolakton, triamteren och amilorid), kaliumsupplement, 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 reduceras. Vid samtidig behandling med litiumsalt och AIIRAs bör därför litiumnivån i serum följas noggrant.

När AIIRAs ges samtidigt med NSAID (dvs selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare, acetylsalicylsyra i antiinflammatoriska doser) och icke-selektiva NSAID kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av AIIRAs 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 skall 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 njurfunktionsnedsättning som behandlas med NSAID, inkluderande selektiva COX-2-hämmare, kan samtidig behandling med AIIRAs 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 hypotension såsom tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: samtidig användning av dessa läkemedel som sänker blodtrycket, som huvudsaklig effekt eller biverkning, kan öka risken för hypotension.

Grapefruktjuice innehåller komponenter som hämmar CYP450 enzymer och kan minska koncentrationen av den aktiva metaboliten av losartan vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt. Intag av grapefruktjuice ska undvikas under tiden man tar losartan/hydroklortiazid tabletter.

Hydroklortiazid

Följande läkemedel kan interagera med tiaziddiuretika om de ges samtidigt:

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

Antidiabetika (perorala 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 njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid.

Andra blodtryckssänkande läkemedel
Additiv effekt.

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Enkeldoser 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 deras användning.

Icke-polariserande muskelrelaxantia (t ex tubocurarin)

Svaret på muskelrelaxantia 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, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av urinsyra i serum. Höjd dos av probenecid eller sulfinpyrazon 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 cyklofosfamid, metotrexat)

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

Salicylater

I fall av höga doser 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.

Cyklosporin

Samtidig behandling med cyklosporin 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 (inklusive vissa antiarytmika) som kan leda till torsade de pointes (ventrikulär takykardi), där hypokalemi är en predisponerande faktor för torsade de pointes:

- Klass Ia antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- Klass III antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Övriga (t ex bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).

Kalciumsalter

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

Laboratorietestinteraktioner

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

Karbamazepin

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk uppföljning krävs.

Joderat kontrastmedel

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

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

Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin-II-antagonister (AIIRAs)

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs 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: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för AIIRAs men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämplig, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs 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 AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs 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 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 alternativ behandling kan användas.

Amning

Angiotensin-II-antagonister (AIIRAs)

Eftersom ingen information finns angående användning av losartankalium/hydroklortiazid under amning, rekommenderas inte losartankalium/hydroklortiazid 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 små mängder i bröstmjolk hos människa. Höga doser tiazider orsakar diures och kan hämma mjölkproduktionen. Användning av losartankalium/hydroklortiazid rekommenderas inte under amning. Om kombinationen losartankalium/hydroklortiazid används under amning bör doserna hållas så låga som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid bilkörning eller användning av maskiner måste man emellertid tänka på att yrsel och sömnhet ibland kan förekomma vid blodtryckssänkande behandling, särskilt i början av behandlingen eller i samband med doshöjning.

4.8 Biverkningar

Nedanstående biverkningar har klassificerats efter organsystemklass och frekvens enligt följande:

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 prövningar med losartankaliumsalt och hydroklortiazid observerades inga biverkningar som var karakteristiska för denna kombination av substanser. Biverkningarna var begränsade till dem som tidigare observerats med losartankaliumsalt och/eller hydroklortiazid.

I kontrollerade kliniska prövningar avseende essentiell hypertoni var yrsel den enda biverkning som rapporterades som substansrelaterad och som uppträdde hos minst 1 % av patienterna som behandlades med losartan och hydroklortiazid samt med högre incidens än hos dem som fick placebo.

Efter introduktionen på marknaden har dessutom följande biverkningar rapporterats:

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

Följande biverkningar har rapporterats för losartan i kliniska studier och vid uppföljning efter godkännande:

Organklass	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	anemi, Henocho-Schönleins purpura, ekkymos, hemolys	mindre vanliga
	trombocytopeni	ingen känd frekvens
Hjärtat	hypotoni, ortostatisk hypotoni, sternalgi, angina pectoris, AV-block grad II, cerebrovaskulär	mindre vanliga

Organklass	Biverkning	Frekvens
	händelse, hjärtinfarkt, palpitationer, arytmier (förmaksflimmer, sinus-bradykardi, takykardi, kammartakykardi, ventrikelflimmer)	
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
	intestinalt angioödem	sällsynta
	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
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
	nokturi, frekventa urintömningar, urinvägsinfektion	mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	minskad libido, erektil dysfunktion/impotens	mindre vanliga
Andningsvägar bröstorg vanliga och mediastinum	hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinuit, besvär med bihålorna	vanliga
	svalgbesvär, faryngit, laryngit, dyspné, bronkit, epistaxis, rinit, andnöd	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	vanliga

Organklass	Biverkning	Frekvens
	hemoglobin hypoglykemi	
	lätt ökning av S-urea och S-kreatinin	mindre vanliga
	ökning av leverenzym och bilirubin	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	cefalalgi	vanliga
Ögon	övergående dimsyn, xantopsi	mindre vanliga
	choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom	ingen känd frekvens
Blodkärl	nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	respiratoriska rubbningar inkluderande pneumoni och lungödem	mindre vanliga
	akut andnödssyndrom (ARDS, 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 nekrolis	mindre vanliga
	kutan lupus erythematosus	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramp	mindre vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)	ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	glukosuri, interstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion, njursvikt	mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, yrsel	mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik information om behandling av överdosering med losartankalium/hydroklortiazid. Behandlingen är symtomatisk och understödjande. Behandlingen med losartankalium/hydroklortiazid skall avbrytas och patienten observeras noga. Föreslagna åtgärder omfattar framkallning av kräkning om överdoseringen skett nyss, samt korrigering av uttorkning, elektrolytbalans, 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 kan avlägsnas med hemodialys.

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtomen är de som orsakas av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och uttorkning på grund av kraftig diures. Om även digitalis har administrerats kan hypokalemi förstärka hjärtarytmier.

Det har inte fastställts i vilken grad hydroklortiazid elimineras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika
ATC-kod: C09D A01

Losartan och hydroklortiazid

Komponenterna i tabletten med losartankalium/hydroklortiazid har visats ha en additiv effekt på blodtryckssänkningen och sänker blodtrycket i högre grad än var och en av komponenterna för sig. Denna effekt anses vara resultatet av de båda komponenternas komplementära verkan. Som en följd av dess diuretiska effekt höjer dessutom hydroklortiazid plasmarenin-aktiviteten, ökar aldosteronsekretionen, sänker serumkalium och höjer nivån av angiotensin II. Tillförsel av losartan blockerar alla fysiologiskt relevanta effekter av angiotensin II och kan genom att hämma aldosteron minska kaliumförlusten kopplad till diuretikumet.

Losartan har visat sig ha en lindrig och övergående urinsyradrivande effekt. Hydroklortiazid har visats orsaka måttlig höjning av urinsyrahalten; kombinationen av losartan och hydroklortiazid tenderar att minska den diuretikainducerade hyperurikemin.

Den blodtryckssänkande effekten av losartankalium/hydroklortiazid varar under 24 timmar. I kliniska studier som pågått i minst ett år kvarstod den blodtryckssänkande effekten vid kontinuerlig behandling. Trots den signifikanta blodtryckssänkningen, hade tillförsel av losartankalium/hydroklortiazid ingen kliniskt signifikant effekt på hjärtfrekvensen. I kliniska prövningar hade dalvärdet för diastoliskt blodtryck i sittande sänkts med upp till 13,2 mm Hg efter 12 veckors behandling med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg.

Losartan/hydroklortiazid minskar 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-receptor (typ AT₁) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primärt aktiva hormonet hos 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 (kinase II), det enzym som bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon ökning av oönskade bradykininmedierade effekter.

Under behandling med losartan leder avlägsnandet av angiotensin IIs negativa återkoppling av reninfrisättning, till ökad plasmarenin-aktivitet (PRA). Ökning av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa ökningsbibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin-II-receptorblockad. Efter utsättning 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 till 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 hydroklortiazid likvärdig och signifikant mindre än hos patienter som fick ACE-hämmare. Utöver detta, i en total analys av 16 dubbel-blinda kliniska studier med 4 131 patienter, var incidensen av spontana rapporter på hosta hos patienter som behandlades med losartan likvärdig (3,1 %) jämfört med placebo (2,6 %) eller hydroklortiazid (4,1 %), men där 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 vänsterkammarhypertrofi gav losartandoser på 25 mg och 50 mg positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter karaktäriserade av en hjärtindexökning och sänkningar av pulmonaliskapillär-inkilningstrycket, systemisk kärlresistens, 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 hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension"). 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

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) studien var en randomiserad, trippel-blind studie med aktiv kontroll, hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammerhypertrofi. Patienter 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, AIIRAs eller β -blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målblodtryck.

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

Det primära effektmåttet 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 riskreduktion på 13,0 % ($p=0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77-0,98) jämfört med atenololbehandling hos patienter med det sammansatta effektmåttet. Resultatet berodde huvudsakligen på en signifikant reduktion av strokeincidensen. Behandling med losartan gav en riskreduktion för stroke med 25 % jämfört med atenololbehandling ($p=0,001$, 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 och/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 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 AIIRA tenderar att motverka tiazidmedierad sänkning av kaliumnivån i plasma.

Mekanismen för tiaziders blodtryckssänkande effekt varar i upp till 24 timmar.

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC 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 BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) 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 ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Losartan

Efter oral administrering absorberas losartan väl och genomgår första-passage-metabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och andra inaktiva metaboliter bildas. Losartan-tabletters systemiska biotillgänglighet är ca 33 %. Genomsnittliga toppkoncentrationer av losartan och dess aktiva metabolit uppnås inom 1 timme respektive 3–4 timmar. När losartan gavs tillsammans med en standardiserad måltid observerades ingen kliniskt signifikant effekt på plasmakoncentrationsprofilen för losartan.

Distribution

Losartan

Både losartan och dess aktiva metabolit binds till 99 % till plasmaproteiner, främst albumin. Losartans distributionsvolym är 34 liter. Studier på råttor tyder på att losartan inte passerar blod-hjärnbarriären i nämnvärd utsträckning, om alls.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid går över till placenta men passerar inte blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjölken.

Metabolism

Losartan

Ca 14 % av en intravenöst eller oralt administrerad dos losartan omvandlas till dess aktiva metabolit. Efter oral och intravenös tillförsel av radioaktivt märkt losartankalium, tillskrivs den cirkulerande radioaktiviteten i plasma huvudsakligen losartan och dess aktiva metabolit. Hos ca 1 % av de studerade individerna observerades minimal omvandling av losartan till den aktiva metaboliten.

Utöver den aktiva metaboliten, bildas inaktiva metaboliter, varav två metaboliter som bildas genom hydroxylering av butylsidokedjan utgör merparten och en N-2-tetrazolglukuronid utgör en mindre del.

Eliminering

Losartan

Plasmaclerance av losartan och dess aktiva metabolit är ca 600 ml/min respektive 50 ml/min. Njurclearance av losartan och dess aktiva metabolit är ca 74 ml/min respektive 26 ml/min. Ca 4 % av en oral dos losartan utsöndras i oförändrad form i urinen medan ca 6 % utsöndras som aktiv metabolit. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid orala doser losartankalium upp till 200 mg.

Efter oral administrering sjunker plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit flerexponentiellt med en terminal halveringstid på ca 2 timmar respektive 6–9 timmar. Under

behandling med 100 mg en gång om dagen ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Utsöndring via såväl galla som urin bidrar till eliminationen av losartan och dess metaboliter. Efter en oral dos radioaktivt märkt losartan till människa återfanns ca 35 % av radioaktiviteten i urinen och 58 % i feces.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte utan elimineras snabbt via njurarna. När plasmanivån har följts under minst 24 timmar har den observerade halveringstiden i plasma varierat mellan 5,6 och 14,8 timmar. Minst 61 % av den orala dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar.

Särskilda patientgrupper

Losartan och hydroklortiazid

Det finns ingen signifikant skillnad mellan äldre och yngre hypertona patienter vad gäller plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit och absorptionen av hydroklortiazid.

Losartan

Efter oral tillförsel till patienter med lindrig till måttlig alkoholrelaterad levercirros, var plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga, manliga försökspersoner.

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 avlägsnas med hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Den toxiska potentialen för kombinationen losartan/hydroklortiazid utvärderades i toxicitetsstudier med upp till 6 månaders kronisk behandling i rått och hund efter oral administrering. De observerade effekterna i dessa studier med kombinationen kom huvudsakligen från losartan-komponenten. Administrering av kombinationen losartan/hydroklortiazid inducerade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S-urea-N, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner, sår, erosion, blödningar i magsäck/slemhinnan). Man såg inga tecken på teratogenicitet hos rått eller kanin som behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid. Reproduktionstoxicitet hos rått, visad genom en lätt ökad förekomst av övertaliga revben hos F₁-avkomman, observerades när honrättor behandlades före och under dräktigheten. Liksom observerad i andra studier med losartan i monoterapi, förekom allvarliga fetala- och neonatala effekter, inkluderande renal toxicitet och fosterdöd, när dräktiga rättor behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid under sen dräktighet och/eller laktation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin (E460a)

Pregelatiniserad majsstärkelse

Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 mg/12,5 mg: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 tabletter, kalenderförpackningar med 28 tabletter, sjukhusförpackningar med 50x1 och 280 (10x28) tabletter i vita, ogenomskinliga PVC/PVdC/PE/Al-blister, eller vita, ogenomskinliga PVC/PVdC/Al-blister, eller PVC/Aclar/Al-blister.

HDPE burkar med skruvlock med säkerhetsförslutning: 28, 100, 250 och 500 tabletter (sjukhusförpackning).

100 mg/25 mg: 1, 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 tabletter, kalenderförpackningar med 7 och 28 tabletter och sjukhusförpackningar med 50x1 och 280 (10x28) tabletter i vita, ogenomskinliga PVC/PVdC/PE/Al-blister, eller vita, ogenomskinliga PVC/PVdC/Al-blister, eller PVC/Aclar/Al-blister.

HDPE burkar med skruvlock med säkerhetsförslutning: 28, 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB

Box 1070

251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg/12,5 mg: MTnr 23857

100 mg/25 mg: MTnr 23858

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 november 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 2 mars 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-29