

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

50 mg/12,5 mg:

Hver tablett inneholder 50 mg losartankalium og 12,5 mg hydroklortiazid.

100 mg/25 mg:

Hver tablett inneholder 100 mg losartankalium og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

50 mg/12,5 mg:

Hver tablett inneholder 135 mg laktosemonohydrat.

100 mg/25 mg:

Hver tablett inneholder 270 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

50 mg/12,5 mg:

Gul, oval, bikonveks tablett med "5" og "0" inngravert på den ene siden og en delestrek på begge sider.

Tabletten kan deles i like doser.

100 mg/25 mg:

Gul, oval, bikonveks tablett med "1" og "00" inngravert på den ene siden og en delestrek på begge sider.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Losartan/Hydrochlorothiazide Teva er indisert for behandling av essensiell hypertensjon hos pasienter der blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med losartan eller hydroklortiazid alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon

Losartan og hydroklortiazid skal ikke brukes som initialbehandling, men hos pasienter med blodtrykk som ikke er tilstrekkelig kontrollert med losartankalium eller hydroklortiazid alene.

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

Når det er klinisk hensiktsmessig, kan direkte overgang fra monoterapi til fast kombinasjonsbehandling vurderes hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert.

Vanlig vedlikeholdsdose av Losartan/Hydrochlorothiazide Teva er en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Teva 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) en gang daglig. Hos pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på Losartan/Hydrochlorothiazide Teva 50 mg/12,5 mg, kan dosen økes til en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Teva 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) en gang daglig. Maksimaldose er en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Teva 100 mg/25 mg en gang daglig. Vanligvis oppnås den antihypertensive effekten innen tre til fire uker etter behandlingsstart.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter som behandles med hemodialyse
Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan og hydroklortiazid tabletter er ikke anbefalt til pasienter som behandles med hemodialyse. Losartan/HCTZ-tabletter skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Bruk hos pasienter med intravaskulær volumdepleksjon
Volum og/eller natriumdepleksjon bør korrigeres før behandling med losartan/HCTZ-tabletter.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon
Losartan/HCTZ er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Bruk hos eldre
Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon (<18 år)
Det finnes ikke erfaring hos barn og ungdom. Losartan/hydroklortiazid skal derfor ikke gis til barn og ungdommer.

Administrasjonsmåte

Losartan/Hydrochlorothiazide Teva tabletter kan gis sammen med andre antihypertensive legemidler (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Losartan/Hydrochlorothiazide Teva tabletter bør svelges hele med et glass vann. Losartan/Hydrochlorothiazide Teva kan gis med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Losartan

Angioødem

Pasienter med angioødem i anamnesen (hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge) bør følges nøye (se pkt. 4.8).

Hypotensjon og intravaskulær volumdepleksjon

Symptombigivende hypotensjon kan opptre, særlig etter første dose, hos pasienter som er volum- og/eller natriumdepleterte som følge av kraftig diuretisk behandling, saltfattig diett, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Teva tabletter (se pkt. 4.2 og 4.3).

Elektrolyttubalanse

Elektrolyttubalanse er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og bør behandles. Plasmakonsentrasjonen av kalium og kreatininclearance-verdiene bør derfor følges nøye. Pasienter med hjertesvikt og kreatininclearance mellom 30-50 ml/min bør derfor følges nøye. Samtidig bruk av losartan/ hydroklortiazid og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. legemidler som inneholder trimetoprim) er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

På grunnlag av farmakokinetiske data som viser signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av losartan hos pasienter med cirrhose, bør Losartan/Hydrochlorothiazide Teva brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon i anamnesen. Man har ingen terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon. Losartan/Hydrochlorothiazide Teva er derfor kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Som følge av at renin-angiotensin-aldosteronsystemet hemmes, er det rapportert om endringer i nyrefunksjonen, inkludert nyresvikt (særlig hos pasienter med nyrefunksjon som er avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som pasienter med alvorlig hjerteinsuffisiens eller preeksisterende renal dysfunksjon).

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er det også rapportert om økning i blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre. Disse endringene i nyrefunksjonen kan være reversible hvis behandlingen avbrytes. Losartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre.

Nyretransplantasjon

Det finnes ingen erfaring hos pasienter med nylig gjennomført nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker via hemming av renin-angiotensinsystemet. Bruk av losartankalium/hydroklortiazid tabletter anbefales derfor ikke.

Koronar hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom

Som for ethvert antihypertensivt middel, kan for stort blodtrykksfall forårsake hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom.

Hjertesvikt

Hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten nedsatt nyrefunksjon, er det – som for andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet – en risiko for alvorlig arteriehypotensjon og (ofte akutt) nedsatt nyrefunksjon.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilatorer, er spesiell forsiktighet indisert hos pasienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Etniske forskjeller

Som sett for inhibitorer av angiotensinkonverterende enzym, er losartan og andre angiotensinantagonister tilsynelatende mindre effektive i å senke blodtrykket hos svarte enn hos ikke-svarte, muligens fordi det er høyere prevalens av tilstander med lavt renin nivå i den svarte hypertensive befolkningen.

Graviditet

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

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt).

Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

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

Hydroklortiazid

Hypotensjon og elektrolytt/væskeubalanse

Som for all antihypertensiv behandling kan symptomgivende hypotensjon opptre hos noen pasienter. Pasienter bør undersøkes for kliniske tegn på væske eller elektrolyttubalanse, f.eks. volumdepleksjon, hyponatremi, hypokloremisk alkalose, hypomagnesemi eller hypokalemi, som kan inntreffe ved diaré eller oppkast. Det bør hos slike pasienter foretas periodisk måling av serumelektrolytter med passende intervaller. Hyponatremi på grunn av fortykning kan forekomme hos ødematøse pasienter i varmt vær.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan senke glukosetoleransen. Dosejustering av diabetesmidler, inkludert insulin, kan være nødvendig (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan manifestere seg ved tiazidbehandling.

Tiazider kan redusere utskillelsen av kalsium i urinen og kan forårsake en midlertidig, svak økning av serumkalsium. Betydelig hyperkalsemi kan være bevis på skjult hyperparathyroidisme. Behandlingen med tiazider bør avbrytes før det utføres testing av parathyroidea-funksjonen.

Økning av kolesterol- og triglyseridnivåer kan være assosiert med behandling med tiazider.

Behandling med tiazider kan hos visse pasienter fremkalle hyperurikemi og/eller urinsyregikt. Fordi losartan senker urinsyrenivået, vil losartan i kombinasjon med hydroklortiazid minske diuretikainduert hyperurikemi.

Øyesykdommer

Koroidal effusjon, akutt myopati og sekundær trangvinkelglaukom: Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopati og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende reduksjon i synsskarphet eller okulær smerte, og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Nedsatt leverfunksjon:

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom fordi det kan forårsake intrahepatisk kolestase og fordi mindre endringer i væske og elektrolyttbalansen kan fremskynde leverkoma.

Losartan/Hydrochlorothiazide Teva er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Ikke-melanom hudkreft

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

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

Pasienter som tar hydroklorotiazid bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av hydroklorotiazid revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respirasjonstoksitasitet

Det er rapportert om svært sjeldne, alvorlige tilfeller av akutt respirasjonstoksitasitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS), etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Begynnende symptomer inkluderer dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Losartan/Hydrochlorothiazide Teva seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har hatt ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Annet

Hos pasienter som behandles med tiazider kan det forekomme overfølsomhetsreaksjoner uavhengig av tidligere allergi eller bronkialastma i anamnesen. Forverring eller aktivisering av systemisk lupus erytematosus (SLE) er rapportert ved bruk av tiazider.

Hjelpestoff

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige sykdommer som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Losartan

Rifampicin og flukonasol er rapportert å kunne redusere nivåene av aktiv metabolitt. De kliniske konsekvensene av disse interaksjonene er ukjent.

Som for andre legemidler som hemmer angiotensin II eller dets virkninger, kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren, amilorid,) kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. legemidler som inneholder trimetoprim) resultere i økt serumkalium. Samtidig medisinerer er ikke anbefalt.

Som for andre legemidler som påvirker ekskresjonen av natrium, kan litiumekskresjonen bli redusert. Serumlitiumnivåene bør derfor følges nøye dersom litiumsalter skal gis sammen med angiotensin II reseptorantagonister.

Den antihypertensive effekten kan svekkes når angiotensin II-antagonister gis sammen med NSAIDs (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre ved antiinflammatoriske doser og ikke-selektive NSAIDs). Samtidig bruk av angiotensin II-antagonister eller diuretika og NSAIDs kan medføre økt risiko for forverret nyrefunksjon, inkludert mulig akutt nyresvikt og økt serumkalium, særlig hos pasienter med dårlig preeksisterende nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, særlig hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør overveies å monitorere nyrefunksjonen etter oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

Hos noen pasienter med kompromittert nyrefunksjon som behandles med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, inkludert selektive cyclooxygenase-2-hemmere, kan samtidig behandling med angiotensin II-reseptorantagonister resultere i ytterligere forverret nyrefunksjon. Disse effektene er vanligvis reversible.

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

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

Hydroklortiazid

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika når de gis samtidig:

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

Antidiabetika (orale midler og insulin)
Behandling med tiazider kan påvirke glukosetoleransen. Dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet som følge av risikoen for laktacidose induert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Andre antihypertensive legemidler
Additiv effekt.

Kolestyramin og kolestipolresiner
Tilstedeværelse av anionbyttende resiner svekker absorpsjonen av hydroklortiazid. Enkelt doser av enten kolestyramin eller kolestipolresiner binder hydroklortiazid og reduserer dets absorpsjon fra gastrointestinaltrakten med opptil henholdsvis 85 % og 43 %.

Kortikosteroider, ACTH
Intensivert elektrolyttdepleksjon, særlig hypokalemi.

Pressoraminer (f.eks. adrenalin)
Mulig redusert respons av pressoraminer, men ikke tilstrekkelig til å utelukke slik bruk.

Skjelettmuskelrelakserende midler, ikke-depolariserende (f.eks. tubokurarin)
Mulig økt respons av muskelrelakserende midler.

Litium
Diuretika reduserer renal clearance av litium og tilføyer en høy risiko for litiumtoksisitet. Samtidig bruk er ikke anbefalt.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (probenecid, sulfinpyrason og allopurinol)

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke nivået av urinsyre i serum. Økning i dosen av probenecid eller sulfinpyrason kan være nødvendig. Samtidig administrasjon med tiazider kan øke forekomsten av hypersensitivitetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge midler (f. eks. atropin, biperiden)

Øker biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømmingshastighet.

Cytotoksiske midler (f. eks. cyclofosfamid, metotreksat)

Tiazider kan redusere ekskresjon av cytotoksiske legemidler fra nyrene og potensere deres myelosuppressive effekter.

Salisylater

Ved høye doser salisylater kan hydroklortiazid fremme den toksiske effekten av salisylatene på sentralnervesystemet.

Metyldopa

Det har forekommet isolerte tilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

Cyklosporin

Samtidig bruk med cyklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyregikt-liknende komplikasjoner.

Digitalisglykosider

Tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan favorisere begynnende digitalisinduserte hjertearytmier (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser

Jevnlig overvåking av serumkalium og EKG anbefales når losartankalium/hydroklortiazid gis samtidig med legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalisglykosider og antiarytmika) og med følgende torsades de pointes (ventrikulær takykardi)-induserende midler (inkludert noen antiarytmika), der hypokalemi er en predisponerende faktor for torsades de pointes (ventrikulær takykardi):

- Klasse Ia antiarytmika (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- Klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Enkelte antipsykotika (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sutoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Andre legemidler (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin iv, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin iv).

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumkaliumnivåene som følge av redusert ekskresjon. Dersom kalsiumsupplementer må forskrives, bør serumkalsiumnivåene følges og kalsiumdoseringen bør justeres tilsvarende.

Interaksjoner med laboratorietester

Som følge av effektene på kalsiummetabolismen, kan tiazider interferere med parathyroidea-funksjonstester (se pkt. 4.4).

Karbamazepin

Risiko for symptomgivende hyponatremi. Klinisk og biologisk monitorering er påkrevet.

Kontrastmidler som inneholder jod

I tilfeller av diuretika-indusert dehydrering er det økt risiko for akutt nyresvikt, særlig ved høye doser av jodpreparatet.

Pasienter bør være rehydrert før administrasjonen.

Amfoteracin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH, stimulerende laksativer eller glycyrrhizin (som finnes i lakris)

Hydroklortiazid kan intensivere elektrolyttubalanse, særlig hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptor antagonister (AIIRAs)

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

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

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

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

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

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid bør ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon i placenta, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazider bør ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner. Unntaket er sjeldne situasjoner hvor ingen annen behandling kan brukes.

Amming

Angiotensin II-reseptor antagonister (AIIRAs)

Siden det ikke finnes noe tilgjengelig informasjon vedrørende bruk av losartankalium/hydroklortiazid under amming, anbefales ikke losartankalium/hydroklortiazid. Alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil under amming foretrekkes, særlig ved amming av nyfødte og for tidlig fødte spedbarn.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utskilles i små mengder med morsmelk. Tiazider i høye doser som forårsaker intens diurese, kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av losartan/hydroklortiazid kombinasjonen under amming anbefales ikke. Dersom losartan/hydroklortiazid kombinasjonen brukes under amming, bør dosene være så små som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner må det dog huskes på at svimmelhet eller døsighet kan oppstå ved bruk av antihypertensive midler, spesielt ved behandlingsstart eller når dosen økes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er klassifisert nedenfor i henhold til systemorganklasse og frekvens som følger:

Svært vanlige:	$\geq 1/10$
Vanlige:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige:	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne:	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne:	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent:	(kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

I kliniske undersøkelser med losartankalium og hydroklortiazid ble det ikke observert noen bivirkninger som gjelder spesielt for denne kombinasjonen av legemidler. Bivirkningene ble begrenset til de som tidligere er blitt observert med losartankalium og/eller hydroklortiazid.

I kontrollerte kliniske studier av essensiell hypertensjon, var svimmelhet den eneste bivirkningen som ble rapportert som legemiddelrelatert, og som oppsto oftere enn placebo hos 1 % eller flere av pasientene som mottok losartan og hydroklortiazid.

I tillegg til disse effektene, er følgende bivirkninger rapportert etter markedsføring av legemidlet:

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i lever og galleveier	hepatitt	sjeldne
Undersøkelser	hyperkalemi, forhøyet ALAT	sjeldne

Bivirkninger som er sett for hver av de enkelte komponentene, og som kan være potensielle bivirkninger for losartankalium/hydroklortiazid, er som følger:

Losartan

Følgende bivirkninger er rapportert for losartan i kliniske studier og etter at legemidlet kom på markedet:

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi, Henocho-Schönleins purpura, ekkymose, hemolyse	mindre vanlige
	trombocytopeni	ikke kjent
Hjertesykdommer	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, sternalgi, angina pectoris, AV-blokk grad II, cerebrovaskulær hendelse, myokardinfarkt, palpitasjoner, arytmi (atriefibrillering, sinusbradykardi, takykardi, ventrikkeltakykardi, ventrikkelfibrillering)	mindre vanlige

Sykdommer i øre og labyrint	vertigo, tinnitus	mindre vanlige
Øyesykdommer	tåkesyn, brennende/stikkende følelse i øyet, konjunktivitt, redusert synsskarpheit	mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	abdominalsmerter, kvalme, diaré, dyspepsi	vanlige
	forstoppelse, tannmerter, tørr munn, flatulens, gastritt, oppkast	mindre vanlige
	pankreatitt	ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni, fatigue (tretthet), brystmerter	vanlige
	ansiktsødem, ødem, feber	mindre vanlige
	influenسالignende symptomer, uvelhet	ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	unormale leverfunksjoner	ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	hypersensitivitet: anafylaktiske reaksjoner, angioødem inkludert hevelser i spiserør og stemmebånd som gir hindringer av luftveiene og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge; hos noen av disse pasientene er angioødem tidligere rapportert i forbindelse med bruk av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere	sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	anoreksi, urinsyregikt	mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelkramper, ryggmerter, leggsmerter, myalgi	vanlige
	armsmerter, hovne ledd, knesmerter, muskel/skjelettsmerter, skuldersmerter, stivhet, artralgi, artritt, koksaldi, fibromyalgi, muskelsvakhet	mindre vanlige
	rabdomyolyse	ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	hodepine, svimmelhet	vanlige
	nervøsitet, parestesi, perifer nevropati, skjelvinger, migræne, synkope	mindre vanlige
	dysgeusi	ikke kjent
Psykiatriske lidelser	insomni	vanlige
	angstelse, angst, panikk, forvirring, depresjon, unormale drømmer, søvnforstyrrelser, søvnighet, hukommelsestap	mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt	vanlige
	nokturi, hyppig vannlating, urinveisinfeksjon	mindre vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	nedsatt libido, erektil dysfunksjon/impotens	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hoste, infeksjon i øvre luftveier, tett nese, sinusitt, sykdom i bihulene	vanlige
	ubehag i svelget, faryngitt, laryngitt, dyspné, bronkitt, epistaksis, rhinitt, obstruerte luftveier	mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	alopesi, dermatitt, tørr hud, erytem, flushing, fotosensitivitet, pruritus, utslett, urtikaria, svetting	mindre vanlige
Karsykdommer	vaskulitt	mindre vanlige
	doserelaterte ortostatiske effekter	ikke kjent
Undersøkelser	hyperkalemi, liten reduksjon i hematokrit og hemoglobin, hypoglykemi	vanlige
	liten økning i urea- og kreatininnivåer i serum	mindre vanlige

	økning i leverenzymmer og bilirubin	svært sjeldne
	hyponatremi	ikke kjent

Hydroklortiazid

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	agranulocytose, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	anafylaktisk reaksjon	sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	anoreksi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi	mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	insomni	mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	kefalalgi	vanlige
Øyesykdommer	forbigående tåkesyn, xantopsi	mindre vanlige
	koroidal effusjon, akutt myopati, akutt trangvinkelglaukom	ikke kjent
Karsykdommer	nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt)	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	respiratorisk stress inkludert pneumonitt og lungeødem	mindre vanlige
	akutt lungesviktsyndrom (ADRS) (se pkt. 4.4)	svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	sialoadenitt, spasmer, mageirritasjon, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse	mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	ikterus (intrahepatisk kolestase), pankreatitt	mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	fotosensitivitet, urtikaria, toksisk epidermal nekrolyse	mindre vanlige
	kutan lupus erythematosus	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelkramper	mindre vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom)	ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	glukosuri, interstitiell nefritt, renal dysfunksjon, nyresvikt	mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	feber, svimmelhet	mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det finnes ikke spesifikk informasjon om behandling av en overdose losartankalium/hydroklortiazid. Behandlingen er symptomatisk og støttende. Behandling med losartankalium/hydroklortiazid bør seponeres og pasienten holdes under tett oppfølging. Anbefalte tiltak omfatter indusering av oppkast ved nylig inntak, og korrigerende av dehydrering, elektrolyttforstyrrelser, hepatisk koma, og hypotensjon med etablerte prosedyrer.

Losartan

Det er bare begrenset data tilgjengelig vedrørende overdosering hos mennesker. De mest sannsynlige symptomene på en overdose er hypotensjon og takykardi eller bradykardi som følge av parasymptatisk (vagus) stimulering. Ved symptomatisk hypotensjon skal støttende behandling startes. Hverken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

Hydroklortiazid

De vanligst observerte tegn og symptomer omfatter de forårsaket av elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering fra overdreven diurese. Dersom digitalis også er blitt administrert kan hypokalemi forsterke kardiale arytmier.

I hvilken grad hydroklortiazid fjernes av hemodialyse er ikke kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II reseptorblokkere (ARBs) og diuretika, ATC-kode: C09D A01

Losartan-hydroklortiazid

Virkestoffene losartankalium og hydroklortiazid har vist seg å ha en additiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn ett av virkestoffene alene. Effekten antas å være resultat av virkestoffenes komplementære virkningsmekanismer. Hydroklortiazid øker plasma-renin-aktivitet, øker aldosteron-utskillelse, reduserer serumkalium og øker nivået av angiotensin II som resultat av den diuretiske effekten. Administrasjon av losartan blokkerer alle fysiologisk relevante effekter av angiotensin II og kan gjennom hemming av aldosteron redusere kaliumtapet forbundet med diuretika.

Losartan har vist seg å ha en mild og forbigående urikosurisk effekt. Hydroklortiazid har vist seg å forårsake moderate økninger i urinsyre; kombinasjonen av losartan og hydroklortiazid kan redusere diuretika-indusert hyperurikemi.

Losartankalium/hydroklortiazids antihypertensive effekt vedvarer i 24 timer. I kliniske undersøkelser over minst ett år ble den antihypertensive effekten opprettholdt ved kontinuerlig behandling. Tross betydelig blodtrykksfall, har administrering av losartankalium/hydroklortiazid ingen klinisk signifikant effekt på pulsen. I kliniske studier ble minimumsverdien for sittende diastolsk blodtrykk redusert med gjennomsnittlig 13,2 mm Hg etter 12 ukers behandling med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg.

Losartankalium/hydroklortiazid reduserer blodtrykket effektivt hos menn og kvinner, svarte og ikke-svarte og hos yngre (<65 år) og eldre (≥65 år) pasienter, og er effektiv ved alle grader av hypertensjon.

Losartan

Losartan er en syntetisk fremstilt oral angiotensin II-reseptor- (type AT₁) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, er det primære, aktive hormonet i renin/angiotensin-systemet og en avgjørende faktor i patofysiologien ved hypertensjon. Angiotensin II bindes til AT₁-reseptoren som finnes i mange vev (f.eks. glatt karmuskulatur, binyre, nyre og hjerte), og har flere viktige biologiske

oppgaver, inkludert vasokonstriksjon og aldosteronfrigjøring. Angiotensin II stimulerer også celledelingen i glatt muskulatur.

Losartan hemmer AT₁-reseptoren selektivt. *In vitro* og *in vivo* hemmer losartan og dens farmakologisk aktive karboksylsyremetabolitt E-3174 alle fysiologisk relevante virkninger av angiotensin II, uavhengig av kilde eller syntesevei.

Losartan har ingen agonistisk effekt og hemmer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er viktige for kardiovaskulær regulering. Losartan hemmer heller ikke ACE (kininase II), enzymet som nedbryter bradykinin, noe som betyr at det ikke er økning i uønskede bradykininmedierte bivirkninger.

Ved behandling av losartan fører bortfall av den negative responsen fra angiotensin II på reninsekresjonen til økt reninaktivitet i plasma (PRA). Økt PRA fører til økt mengde angiotensin II i plasma. På tross av disse økningene, opprettholdes den antihypertensive effekten og hemmingen av aldosteronkonsentrasjonen i plasma, noe som indikerer effektiv blokkade av angiotensin II-reseptoren. Etter avsluttet behandling med losartan falt PRA- og angiotensin II-verdiene til utgangsnivået innen 3 dager.

Både losartan og dens primære, aktive metabolitt har langt større affinitet til AT₁-reseptoren enn til AT₂-reseptoren. Ved en sammenligning basert på vekt, er den aktive metabolitten 10 til 40 ganger mer aktiv enn losartan.

I en studie som var spesielt designet for å vurdere forekomsten av hoste hos pasienter behandlet med losartan sammenliknet med pasienter behandlet med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste rapportert likt av pasienter som fikk losartan eller hydroklortiazid, og signifikant mindre enn hos pasienter som ble behandlet med ACE-hemmere. I en total analyse av 16 dobbeltblinde kliniske studier med 4131 pasienter, var i tillegg forekomsten av spontant rapportert hoste hos pasienter behandlet med losartan lik (3,1 %) forekomsten hos pasienter behandlet med placebo (2,6 %) eller hydroklortiazid (4,1 %), men forekomsten med ACE-hemmere var 8,8 %

Når losartankalium gis til ikke-diabetiske, hypertensive pasienter med proteinuri, ses en signifikant reduksjon i proteinuri, fraksjonell ekskresjon av albumin og IgG. Losartan opprettholder glomerulus filtrasjonshastighet og reduserer filtrasjonsfraksjonen. Generelt forårsaker losartan en reduksjon av urinsyre i serum (vanligvis <0,4 mg/dl), som vedvarte ved kronisk behandling.

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

Losartan 25 mg og 50 mg har positive hemodynamiske og nevrohormonelle effekter hos pasienter med venstre ventrikkelsvikt. Effektene er karakterisert ved økt hjerteindeks og redusert kiletrykk i lungene (pulmonary capillary wedge pressure), redusert systemisk vaskulær motstand, redusert gjennomsnittlig systemisk arteriestrykk og redusert hjerterefrekvens og redusert mengde sirkulerende aldosteron og noradrenalin. Forekomst av hypotensjon var doseavhengig hos disse pasientene med hjertesvikt.

Hypertensjonsstudier

Dosering med losartan en gang daglig til pasienter med mild til moderat essensiell hypertensjon, viste i kontrollerte kliniske studier å gi statistisk signifikant reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk. Blodtrykksmålinger 24 timer etter at dosen var tatt i forhold til 5-6 timer etter at dosen var tatt, viste blodtrykksreduksjon over 24 timer. Den naturlige rytmen i løpet av dagen ble opprettholdt. Blodtrykksreduksjonen ved slutten av doseintervallet var 70-80 % av effekten sett 5-6 timer etter at dosen ble gitt.

Seponering av losartan hos hypertensive pasienter viste ingen brå økning i blodtrykket (rebound). Losartan hadde ingen klinisk signifikant effekt på hjerterefrekvensen på tross av den markerte blodtrykksreduksjonen.

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

LIFE-studien

Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE)-studien var en randomisert, trippelblindet, aktivt kontrollert studie med 9193 hypertensive pasienter i alderen 55 til 80 år med EKG-dokumentert venstre ventrikelhypertrofi. Pasientene ble randomisert til losartan 50 mg en gang daglig eller atenolol 50 mg en gang daglig. Dersom ønsket blodtrykk (< 140/90 mmHg) ikke ble nådd, ble det først gitt tillegg av hydroklortiazid (12,5 mg). Ved behov ble dosen av losartan eller atenolol deretter økt til 100 mg en gang daglig. Andre antihypertensiva, med unntak av ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister eller betablokkere, ble lagt til ved behov for å oppnå ønsket blodtrykk.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år.

Det primære sammensatte endepunktet var kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, målt som reduksjon i kombinert forekomst av kardiovaskulær død, slag og myokardinfarkt. Blodtrykket ble signifikant senket til samme nivå i de to gruppene. Behandling med losartan resulterte i 13,0 % risikoreduksjon ($p=0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77-0,98) sammenliknet med atenolol for pasienter som oppnådde det primære sammensatte endepunktet. Dette skyldtes hovedsakelig reduksjon i forekomsten av slag. Behandling med losartan reduserte risikoen for slag med 25 % i forhold til atenolol ($p=0,001$ 95% konfidensintervall 0,63-0,89). Andelen kardiovaskulær død og myokardinfarkt var ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

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

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

Hydroklortiazid

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

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

Ikke-melanom hudkreft

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Losartan

Etter oral administrasjon absorberes losartan godt. Losartan gjennomgår "first-pass" metabolisme, og danner aktive karboksylsyremetabolitter og andre inaktive metabolitter. Systemisk biotilgjengelighet for losartan tabletter er ca. 33 %. Gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon av losartan og den aktive metabolitten nås etter henholdsvis 1 time og 3-4 timer. Det ble ikke funnet noen klinisk signifikant effekt på plasmakonsentrasjonsprofilen av losartan når legemidlet ble administrert med et standardisert måltid.

Distribusjon

Losartan

≥ 99 % av losartan og den aktive metabolitten bindes til serumproteiner, hovedsakelig til albumin. Distribusjonsvolumet for losartan er 34 liter. Studier av rotter indikerer at losartan bare i liten grad, eller ikke i det hele tatt, krysser blod-hjernebarrieren.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid krysser placenta men ikke blod-hjernebarrieren, og utskilles i brystmelk.

Biotransformasjon

Losartan

Omtrent 14 % av intravenøst eller peroralt administrert losartan konverteres til den aktive metabolitten. Etter peroral og intravenøs administrering av ^{14}C -merket losartankalium ble plasmaradioaktivitet hovedsakelig sporet fra losartan og dets aktive metabolitt. Minimal konvertering av losartan til dets aktive metabolitt ble sett hos ca. 1 % av de studerte individene.

I tillegg til den aktive metabolitten, ble inaktive metabolitter dannet, inkludert to hovedmetabolitter dannet ved hydroksylering av butylsidekjeden, og en mindre metabolitt, et N-2 tetrazolglukuronid.

Eliminasjon

Losartan

Plasma-clearance av losartan og dets aktive metabolitt er henholdsvis ca. 600 ml/min og 50 ml/min. Renal clearance av losartan og dets aktive metabolitt er henholdsvis ca. 74 ml/min og 26 ml/min. Når losartan administreres peroralt, vil ca. 4 % av dosen utskilles uforandret i urin, og ca. 6 % av dosen

utskilles i urin som aktiv metabolitt. Farmakokinetikken til losartan og dets aktive metabolitt er lineær for perorale losartankaliumdoser på opp til 200 mg.

Etter peroral administrasjon vil plasmakonsentrasjonen av losartan og dets aktive metabolitt reduseres polyeksponensielt med en terminal halveringstid på henholdsvis ca. 2 timer og 6-9 timer. Med en daglig enkeldose på 100 mg akkumuleres hverken losartan eller dets aktive metabolitt i betydelig grad i plasma.

Både biliær sekresjon og urinutskillelse bidrar til eliminasjon av losartan og dets metabolitt. Etter en peroral dose ^{14}C -merket losartan hos mennesker, ble 35 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 58 % i feces.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres raskt av nyrene. Når plasmanivået har vært observert i minst 24 timer har plasmahalveringstiden variert mellom 5,6 og 14,8 timer. Minst 61 % av den perorale dosen elimineres uforandret i løpet av 24 timer.

Spesielle populasjoner

Losartan-hydroklortiazid

Plasmakonsentrasjonen av losartan og dets aktive metabolitt, samt absorpsjonen av hydroklortiazid hos eldre hypertensive pasienter varierer ikke i signifikant grad fra unge hypertensive pasienter.

Losartan

Etter peroral administrasjon til pasienter med mild til moderat alkoholcirrhose i lever vil plasmakonsentrasjonen av losartan og dets aktive metabolitt være henholdsvis 5 ganger og 1,7 ganger større enn det som er sett hos unge frivillige menn.

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

Hverken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell farmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensiale. Det toksiske potensialet av losartan/hydroklortiazid ble vurdert i kroniske toksisitetsstudier med opptil 6 måneders varighet hos rotter og hunder etter oral administrasjon. Endringene sett i disse studiene med bruk av kombinasjonsbehandling, ble hovedsakelig produsert av losartankomponenten. Administrasjon av kombinasjonen losartan/hydroklortiazid induserte reduksjon i parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt), økt urea-N i serum, redusert hjertevekt (uten histologisk korrelasjon) og gastrointestinale endringer (lesjoner i mukøse membraner, sår, erosjoner, blødninger). Det ble ikke funnet bevis på teratogenisitet hos rotter eller kaniner behandlet med losartan/hydroklortiazid kombinasjonen. Føtal toksisitet hos rotter, som vist med en lett økning i supernumerære ribben i F1 generasjonen, ble observert når hunrotter ble behandlet før og under gestasjon. Som observert i studier med losartan alene, inkluderte bivirkninger for foster og nyfødte rotter nyretoksisitet og føtal død. Disse oppsto også når drektige rotter ble behandlet med losartan/hydroklortiazid kombinasjonen under sen gestasjon og/eller under amming.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460a)
Pregelatinisert stivelse (mais)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum (E553b)
Gul jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 mg/12,5 mg: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 & 100 tabletter, kalenderpakker med 28 tabletter, sykehuspakker med 50x1 & 280 (10x28) tabletter i PVC/PVdC/PE/Al eller PVC/Aclar/Al blisterpakker.

HDPE-bokser med forseglet skrulokk: 28, 100 og 250 tabletter og sykehuspakker med 500 tabletter.

100 mg/25 mg: 1, 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 & 100 tabletter, kalenderpakker med 7 og 28 tabletter og sykehuspakker med 50x1 og 280 (10x28) tabletter i PVC/PVdC/PE/Al eller PVC/Aclar/Al blisterpakker

HDPE-bokser med forseglet skrulokk: 28, 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg/12,5 mg: 06-4132
100 mg/25 mg: 06-4133

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2008-03-25 / 2011-03-02

10. OPPDATERINGSDATO

28.07.2022