

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losatrix Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 270 mg laktoosimonohydraattia vastaten 256,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”LH”. Toisella puolella ei ole merkintöjä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Losatrix Comp tabletit on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon potilaille, joiden verenpaine ei pysy hallinnassa pelkästään losartaanilla tai hydroklooritiatsidilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Jos tarvittavaa annostusta ei pystytä toteuttamaan tällä vahvuudella, voidaan käyttää muita vahvuuksia.

Losatrix Comp tabletit voidaan ottaa yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

##### *Hypertensio*

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

Annoksen sovittamiseen suositellaan käytettäväksi valmisteen aineosia (losartaania ja hydroklooritiatsidia) erikseen. Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävän hyvin hallinnassa, voidaan harkita siirtymistä suoraan monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteeseen silloin, kun se on hoidon kannalta tarkoituksenmukaista.

Tavanomainen ylläpitoannos on yksi Losatrix Comp 50 mg/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa (losartaania 50 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg). Annos voidaan nostaa yhteen Losatrix Comp 100 mg/25 mg tablettiin (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 25 mg) kerran vuorokaudessa potilaille, joilla Losatrix Comp ei saa aikaan riittävää vastetta annoksella 50 mg/12,5 mg. Enimmäisannos on yksi Losatrix Comp 100 mg/25 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kolmen tai neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Losatrix Comp 100 mg/12,5 mg tabletti (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg) on saatavana potilaille, joilla annosta on lisätty 100 mg:aan losartaania ja jotka tarvitsevat tehokkaamman verenpaineen laskun.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat*

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

#### *Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt*

Neste- ja/tai suolavajaus tulisi korjata ennen losartaani/hydroklooritiatsidihoidon aloittamista.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa ikääntyneitä potilaita.

#### *Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)*

Käytöstä lapsille ja nuorille ei ole kokemusta. Siksi losartaania/hydroklooritiatsidia ei saa antaa lapsille ja nuorille.

#### Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteinen tabletti otetaan vesilasillisen kanssa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään vatsaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys losartaanille, muille sulfonamidijohdannaisille (kuten hydroklooritiatsidille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hoitoresistentti hypokalemia tai hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteitä ahtauttava sairaus
- Vaikeahoitoinen hyponatremia
- Oireinen hyperurikemia/kihti
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Anuria
- Losatrix Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Losartaani

##### *Angioedeema*

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

##### *Hypotensio ja pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus*

Oireista hypotensiota, erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen, voi esiintyä potilailla, joilla on neste- ja/tai natriumvajaus tehokkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun vuoksi. Nämä tilat on korjattava ennen Losatrix Comp -hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

### *Elektrolyyttihäiriöt*

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut, ja ne tulee korjata. Plasman kaliumpitoisuutta sekä kreatiniinipuhdistuma-arvoja on siksi seurattava tarkoin. Potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin, jos hänellä on sydämen vajaatoimintaa, ja kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien ja kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä losartaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

### *Maksan vajaatoiminta*

Losatrix Comp tabletteja on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin todettu lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, sillä farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että losartaanin pitoisuus kirroosipotilaiden plasmassa on suurentunut merkittävästi. Losartaanin käytöstä ei ole kokemuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Siksi Losatrix Comp -hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän eston seurauksena on raportoitu muutoksia munuaistoiminnassa, myös munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, kuten vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat).

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

### *Munuaisen siirto*

Munuaissiirteen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

### *Primaarinen hyperaldosteronismi*

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän eston kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin. Losatrix Comp tablettien käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei siksi suositella.

### *Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus*

Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- ja verisuonitautia ja aivoverisuonisairautta sairastavien verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

### *Sydämen vajaatoiminta*

Muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tavoin valmisteeseen käyttöön liittyy vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan vaara, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös munuaisten vajaatoiminta.

### *Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia*

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

### *Etniset erot*

Kuten angiotensiinikonvertaasin estäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiinin antagonistit alentavat heikommin mustaihoisten kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien

verenpainetta. Tämä saattaa johtua alhaisten reniiniarvojen suuremmasta esiintyvyydestä mustaihoisilla verenpainetautiä sairastavilla potilailla.

### *Raskaus*

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

### *Renini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto*

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

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

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

### Hydroklooritiatsidi

#### *Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö*

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

#### *Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen*

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

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

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi esiintyä veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousua. Joillakin potilailla tiatsidihoito saattaa edistää hyperurikemian ja/tai kihdin ilmaantumista. Koska losartaani vähentää virtsahapon määrää, losartaani yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa vähentää diureettien aiheuttamaa hyperurikemiaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

Losatrix Comp tabletit ovat vasta-aiheisia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

### *Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä*

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

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

### *Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja akuutti ahdaskulmaglaukooma*

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näön tarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

### *Muut*

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

### Apuaine

#### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Losartaani

Rifampisiinin ja flukonatsolin on raportoitu pienentävän aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Näiden yhteisvaikutusten kliinisiä seurauksia ei ole tutkittu.

Kuten muiden angiotensiini II:n muodostumista tai vaikutuksia estävien lääkkeiden, myös losartaanin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. spironolaktonin, triamterenin, amiloridin), kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

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

Kun angiotensiini II -reseptorin antagonisteja annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (selektiivisten COX-2-estäjien, tulehdusta estävinä annoksina annetun asetyylihalisyylihapon) ja ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heiketä.

Samanaikainen angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai diureettien ja tulehduskipulääkkeiden, käyttö voi suurentaa munuaisten toimintahäiriöiden pahenemisen vaaraa, kuten mahdollista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta etenkin, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikkoa. Tätä lääkeyhdistelmää on annettava varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja jotka saavat hoitoa tulehduskipulääkkeillä, myös selektiivisiä syklo-oksigenaasi-2-estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen antaminen saattaa heikentää munuaisten toimintaa entisestään. Tällaiset vaikutukset ovat yleensä korjautuvia.

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

*Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet, kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni, amifostiini:*

näiden joko päävaikutuksenaan tai sivuvaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

#### Hydroklooritiatsidi

Seuraavilla lääkeaineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa samanaikaisesti käytettynä:

*Alkoholi, barbituraatit, huumaavat aineet ja masennuslääkkeet:*

Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

*Diabeteslääkkeet (oraaliset valmisteet ja insuliini):*

Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosin sietoon. Diabeteslääkkeen annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia on annettava varoen, koska hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen munuaisten toimintahäiriö aiheuttaa maitohapposidoosin vaaran.

*Muut verenpainelääkkeet*

Additiivinen vaikutus.

*Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit:*

Anioninvaihtohartsit huonontavat hydroklooritiatsidin imeytymistä. Kolestyramiinin ja kolestipolin kerta-annokset sitovat hydroklooritiatsidin vähentäen sen imeytymistä maha-suolikanavasta jopa 85 % (kolestyramiini) ja 43 % (kolestipoli).

*Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)*

Voimakas elektrolyyttikato, erityisesti hypokalemia.

*Katekoliamiinit (esim. adrenaliini)*

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

*Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)*

Herkkyyks lihasrelaksantille saattaa lisääntyä.

*Litium*

Diureetit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä seurauksena litiumin toksisten vaikutusten

riski on suuri. Diureettien samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella.

#### *Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)*

Urikosuuristen lääkevalmisteiden annosta voi olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidien samanaikainen antaminen saattaa lisätä allopurinolista aiheutuvien yliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä.

#### *Antikolinergiset lääkkeineet (esim. atropiini, biperideeni)*

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

#### *Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)*

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

#### *Salisylaattit*

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa suurten salisylaattiannosten yhteydessä salisylaattien toksisia vaikutuksia keskushermostoon.

#### *Metyylidopa*

Hemolyyttistä anemiamia on raportoitu yksittäisinä tapauksina, kun hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa on käytetty samanaikaisesti.

#### *Siklosporiini*

Samanaikainen siklosporiinihoito saattaa suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden vaaraa.

#### *Digitalisglykosidit*

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

#### *Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat*

Seerumin kaliumarvojen ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan, kun losartaania/hydroklooritiatsidia annetaan lääkkeiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet) sekä seuraavien torsades de pointesia (kammioperäistä takykardiaa) aiheuttavien lääkevalmisteiden (myös joidenkin rytmihäiriölääkkeiden) kanssa, jolloin hypokalemia on torsades de pointes -takykardialle altistava tekijä:

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

#### *Kalsiumsuolat*

Tiatsididiureetit saattavat suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta, koska sen erittyminen vähenee. Jos kalsiumlisien määrääminen potilaalle on välttämätöntä, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja kalsiumin annosta on muutettava sen mukaan.

#### *Vaikutukset laboratoriokeisiin*

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

### *Karbamatsepiini*

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

### *Jodia sisältävät varjoaineet*

Jos potilaalla on diureeteista aiheutuvaa nestevajausta, hänellä on akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaara, etenkin jodia sisältävän varjoaineen suurten annosten yhteydessä.

Potilaille on annettava nesteytystä ennen jodia sisältävän varjoaineen antamista.

### *Amfoterisiini B (parenteraalinen), kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni, suolen liikkeitä stimuloivat laksatiivi tai lakritsin sisältämä glykyrretsiini*

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyyttitasapainon häiriötä, etenkin hypokalemiaa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

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

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

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

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

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

## Imetys

### *Losartaani*

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

### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidia erittyy pieniä määriä äidinmaitoon. Suuret tiatsidiannokset aiheuttavat voimakasta diureesia, mikä voi estää maidoneritystä. Hydroklooritiatsidin käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos sitä käytetään imetyksen aikana, annoksen tulee olla mahdollisimman pieni.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

Hyvin yleiset:	$\geq 1/10$
Yleiset:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinaiset:	$\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$
Harvinaiset:	$\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$
Hyvin harvinaiset:	$\leq 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Losartaanikaliumsuo-la-hydroklooritiatsidiyhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu tälle yhdistelmälle ominaisia haittatapahtumia. Haittatapahtumat ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin havaittu losartaanikaliumsuo-lalla ja/tai hydroklooritiatsidilla.

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

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

### *Hermosto*

Tuntematon: makuainstin häiriöt

### *Verisuonisto*

Tuntematon: annoksesta riippuvaiset ortostaattiset vaikutukset

### *Maksa ja sappi*

Harvinaiset: maksatulehdus.

### *Iho ja ihonalainen kudus*

Tuntematon: ihon lupus erythematosus

### *Tutkimukset*

Harvinaiset: hyperkalemia, ALAT-arvojen suureneminen.

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

### Losartaani

#### *Veri ja imukudos*

Melko harvinaiset: anemia, Henoch-Schönleinin purppura, mustelmat, hemolyysi.

#### *Immuunijärjestelmä*

Harvinaiset: anafylaktiset reaktiot, angioedeema, nokkosihottuma.

#### *Aineenvaihdunta ja ravitseemus*

Melko harvinaiset: ruokahaluttomuus, kihti.

#### *Psyykkiset häiriöt*

Yleiset: unettomuus.

Melko harvinaiset: ahdistuneisuus, ahdistuneisuushäiriö, paniikkihäiriö, sekavuus, masennus, poikkeavat unet, unihäiriöt, uneliaisuus, muistin heikkeneminen.

#### *Hermosto*

Yleiset: päänsärky, huimaus.

Melko harvinaiset: hermostuneisuus, tuntoharhat, perifeerinen neuropatia, vapina, migreeni, pyörtyminen.

#### *Silmät*

Melko harvinaiset: näön hämärtyminen, polttava/pistävä tunne silmässä, sidekalvotulehdus, näkö tarkkuuden heikkeneminen.

#### *Kuulo ja tasapainoelin*

Melko harvinaiset: vertigo, tinnitus.

#### *Sydän*

Melko harvinaiset: hypotensio, ortostaattinen hypotensio, kipu rintalastan alueella, rasisrintakipu, luokan II eteis-kammiokatkos, aivohalvaus, sydäninfarkti, sydämentykytys, rytmihäiriöt (eteisvärinä, sinusbradykardia, takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä).

#### *Verisuonisto*

Melko harvinaiset: vaskuliitti.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Yleiset: yskä, ylempien hengitysteiden infektio, nenän tukkoisuus, sinuiitti, sinussairaus.

Melko harvinaiset: epämiellyttävä tunne nielussa, faryngiitti, laryngiitti, hengenahdistus, bronkiitti, nenäverenvuoto, nuha, hengitysteiden ahtautuminen.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Yleiset: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt.

Melko harvinaiset: ummetus, hammassärky, suun kuivuminen, ilmavaivat, mahatulehdus, oksentelu.

### *Maksa ja sappi*

Tuntematon: maksan toiminnan poikkeavuudet.

### *Iho ja ihonalainen kudος*

Melko harvinaiset: alopesia, dermatiitti, kuiva iho, eryteema, punastuminen, valonherkkyys, kutina, ihottuma, urtikaria, hikoilu.

### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Yleiset: lihaskouristukset, selkäkipu, alaraajakipu, lihassärky.

Melko harvinaiset: yläraajakipu, nivelturvotus, polvikipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, hartiakipu, jäykkyys, nivelkipu, niveltulehdus, lonkkakipu, fibromyalgia, lihasheikkous.

Tuntematon: Rabdomyolyysi

### *Munuaiset ja virtsatiet*

Melko harvinaiset: nokturia, tihentynyt virtsaaminen, virtsatieinfektio.

### *Sukupuolielimet ja rinnat*

Melko harvinaiset: sukupuolivietin heikkeneminen, impotenssi.

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Yleiset: astenia, väsymys, rintakipu.

Melko harvinaiset: kasvojen turvotus, kuume.

### *Tutkimukset*

Yleiset: hyperkalemia, hematokriitti- ja hemoglobiiniarvojen lievä pieneneminen.

Melko harvinaiset: seerumin urea- ja kreatiniinipitoisuuden lievä suureneminen.

Hyvin harvinaiset: maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen suureneminen.

### Hydroklooritiatsidi

### *Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)*

Tuntematon: ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

### *Veri ja imukudos*

Melko harvinaiset: agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, purppura, trombosytopenia.

### *Immuunijärjestelmä*

Harvinaiset: anafylaktinen reaktio.

### *Aineenvaihdunta ja ravitseemus*

Melko harvinaiset: ruokahaluttomuus, hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalemia, hyponatremia.

### *Psyykkiset häiriöt*

Melko harvinaiset: unettomuus.

### *Hermosto*

Yleiset: päänsärky.

### *Silmät*

Melko harvinaiset: ohimenevä näön hämärtyminen, ksantopsia.

Tuntematon: suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma

#### *Verisuonisto*

Melko harvinaiset: nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti).

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Melko harvinaiset: hengitysvaikeudet, pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Melko harvinaiset: sylkirauhastulehdus, kouristukset, mahan ärsytys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus.

#### *Maksa ja sappi*

Melko harvinaiset: keltaisuus (intrahepaattinen kolestaasi), haimatulehdus.

#### *Iho ja ihonalainen kudος*

Melko harvinaiset: valonherkkyys, urtikaria, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Melko harvinaiset: lihaskouristukset.

#### *Munuaiset ja virtsatie*

Melko harvinaiset: glukosuria, interstiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta.

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Melko harvinaiset: kuume, huimaus.

#### *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Losatrix Comp tablettien yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa erityisiä tietoja. Hoito on oireidenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Losatrix Comp -hoito tulee keskeyttää ja potilasta tulee tarkkailla huolellisesti. Mahdollisia toimenpiteitä ovat oksennuttaminen, jos lääke on otettu äskettäin, sekä nestehukan, elektrolyyttitasapainohäiriön, maksakooman ja hypotension korjaaminen vakiintunein menetelmin.

#### Losartaani

Yliannostuksesta ihmisille on vain vähän tietoa. Todennäköisimpiä oireita ovat hypotensio ja

takykardia. Bradykardiaa voi esiintyä parasympaattisen hermoston (vagaalisen) stimulaation seurauksena. Jos oireista hypotensiota ilmaantuu, potilaalle on aloitettava oireenmukainen hoito. Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

### Hydroklooritiatsidi

Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet johtuvat elektrolyyttipuutoksesta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja liiallisen diureesin aiheuttamasta dehydraatiosta. Hypokalemia saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöitä digitaalishoitoa saavilla potilailla. Toistaiseksi ei ole selvitetty, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu verestä hemodialyysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin antagonistit ja diureetit  
ATC-koodi: C09DA01

### Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losatrix Comp tablettien aineosilla on osoitettu olevan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus. Yhdistelmävalmisteella aikaansaatu verenpaineen lasku on suurempi kuin kummallakin aineosalla erikseen, minkä katsotaan johtuvan aineosien toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista. Diureettisen vaikutuksensa johdosta hydroklooritiatsidi lisää plasman reniiniaktiivisuutta, aldosteronin eritystä ja angiotensiini II:n pitoisuutta sekä vähentää seerumin kaliumpitoisuutta. Losartaani estää angiotensiini II:n kaikki fysiologisesti merkittävät vaikutukset. Inhiboimalla aldosteronia se mahdollisesti vähentää hydroklooritiatsidin aiheuttamaa kaliuminmenetystä.

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

Losartaani/hydroklooritiatsidin verenpainetta alentava vaikutus pysyy yllä läpi vuorokauden. Vähintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Vaikka verenpaine aleni merkittävästi, losartaani/hydroklooritiatsidilla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sydämen sykkeeseen. Kliinisissä tutkimuksissa 12 viikon losartaani 50 mg/hydroklooritiatsidi 12,5 mg -hoito alensi istuma-asennossa ennen seuraavaa annosta mitattua diastolista verenpainetta enimmillään keskimäärin 13,2 mmHg.

Losartaani/hydroklooritiatsidi tehoaa yhtä hyvin kaikkiin rotuihin kuuluvien, sekä miesten että naisten ja sekä alle että  $\geq 65$ -vuotiaiden hypertensioon. Losartaani/hydroklooritiatsidi tehoaa hypertension vaikeusasteesta riippumatta.

### Losartaani

Losartaani on suun kautta otettava, synteettisesti tuotettu angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT<sub>1</sub>) antagonistit. Angiotensiini II, voimakas verisuonia supistava aine, on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä osa hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II sitoutuu AT<sub>1</sub>-reseptoreihin, joita on monissa kudoksissa (esim. verisuonten sileässä lihaksessa, lisämunuaisissa, munuaisissa ja sydämessä), ja se käynnistää monia tärkeitä biologisia vaikutuksia, kuten verisuonten supistumisen ja aldosteronin vapautumisen. Angiotensiini II stimuloi myös sileälihassolujen lisääntymistä.

Losartaani salpaa selektiivisesti AT<sub>1</sub>-reseptoreja. Losartaani ja sen farmakologisesti aktiivinen

karboksyylihappometaboliitti, E 3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä angiotensiini II:n vaikutuksia, sen lähteestä tai synteesisireitistä riippumatta.

Losartaanilla ei ole agonistivaikutusta eikä se salpaa muita sydämen ja verisuonten toiminnan säätelyä kannalta merkityksellisiä hormonireseptoreja eikä ionikanavia. Losartaani ei myöskään estä bradykiniiniä pilkkovan entsyymin, ACE:n (kininaasi II:n), toimintaa. Bradykiniinivälitteisten haitallisten vaikutusten voimistumista ei siis esiinny.

Losartaania käytettäessä reniinin eritystä estävä angiotensiini II:n negatiivinen palautevaikutus häviää ja plasman reniiniaktiivisuus (PRA) voimistuu. Plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen johtaa plasman angiotensiini II -pitoisuuden suurenemiseen. Näistä vaikutuksista huolimatta verenpainetta alentava teho ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus säilyvät, mikä on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorien salpauksesta. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle 3 vuorokauden kuluessa losartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

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

Yskän esiintyvyyttä losartaanihoidon saaneilla verrattuna ACE:n estäjiä saaneisiin potilaisiin erityisesti selvittävässä tutkimuksessa losartaania tai hydroklooritiatsidia saaneiden potilaiden raportoiman yskän esiintyvyys oli samankaltainen ja merkitsevästi vähäisempi kuin ACE:n estäjiä saaneilla potilailla. Lisäksi 4131 potilaalla tehdyn 16 kaksoissokkoutetun kliinisen lääketutkimuksen kokonaisanalyysissä spontaanisti raportoidun yskän esiintyvyys oli losartaanihoidon saaneilla samankaltainen (3,1 %) kuin lumelääkettä (2,6 %) tai hydroklooritiatsidia (4,1 %) saaneilla, kun taas ACE:n estäjiä saaneilla esiintyvyys oli 8,8 %.

Hypertensiopotilaissa, joilla on ei-diabeettinen proteinuria, losartaanikalium vähentää merkitsevästi proteinuriaa sekä albumiinin ja IgG:n erittymistä virtsaan. Glomerulusfiltraatio pysyy ennallaan ja filtraatiofraktio vähenee losartaanihoidon aikana. Yleensä losartaani pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta (tavallisesti < 0,4 mg/dl). Tämä vaikutus säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

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

Vasemman kammion vajaatoimintaa sairastaville potilaille 25 mg:n ja 50 mg:n losartaaniannokset saivat aikaan positiivisia hemodynaamisia ja neurohormonaalisia vaikutuksia, jotka näkyivät sydänindeksin nousuna ja keuhkopillaerien kiilapaineen, systeemisen verisuonivastuksen, keskimääräisen systeemivieripaineen ja sydämen lyöntitiheyden laskuna sekä vastaavasti verenkierron esiintyvien aldosteroni- ja noradrenaliinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypotension esiintyvyys oli annoksesta riippuva.

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

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

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

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini

II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

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

#### *Hypertensiotutkimukset*

Lievää tai keskivaikeaa essentiaalista hypertensiota sairastaville potilaille tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kerran päivässä annettu losartaani alensi systolista ja diastolista verenpainetta tilastollisesti merkitsevästi. Verenpaineen mittaukset 24 tunnin ja 5-6 tunnin kuluttua annoksesta osoittivat, että verenpainetta alentava vaikutus ja luonnollinen vuorokausirythmi säilyivät läpi vuorokauden. Verenpaineen lasku annosvälin lopussa oli 70–80 % 5-6 tuntia annoksen jälkeen todetusta.

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

Losartaani tehoaa yhtä hyvin sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon.

#### *LIFE-tutkimus*

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu kolmoissokkotutkimus, jossa losartaania verrattiin aktiiviseen kontrolliin. Tutkimukseen osallistui 9193 iältään 55–80-vuotiasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenololia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenololiannos nostettiin tarvittaessa annokseen 100 mg/vrk. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä, lukuun ottamatta ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa.

Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

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

#### Hydroklooritiatsidi

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

samanaikainen antaminen pyrkii kumoamaan tiatsididiureetteihin liittyvää kaliumhukkaa.

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

#### *Losartaani*

Suun kautta annettu losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanitablletin systeeminen hyötyosuus on noin 33 %. Losartaanin keskimääräinen huippupitoisuus saavutetaan yhdessä tunnissa ja sen aktiivisen metaboliitin 3-4 tunnissa. Ruoan ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi plasman lääkeainepitoisuuteen, kun lääkevalmistetta annettiin vakioaterian yhteydessä.

### Jakautuminen

#### *Losartaani*

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

#### *Hydroklooritiatsidi*

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

### Biotransformaatio

#### *Losartaani*

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

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

## Eliminaatio

### *Losartaani*

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

Suun kautta annetun losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet alenevat polyeksponentiaalisesti siten, että niiden terminaaliset puoliintumisajat ovat 2 tuntia ja 6-9 tuntia. Kun losartaania annetaan 100 mg kerran vuorokaudessa, plasmassa ei kerry merkittävästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

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

### *Hydroklooritiatsidi*

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

## Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

### *Losartaani-hydroklooritiatsidi*

Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet iäkkäiden hypertensiivisten potilaiden plasmassa, eivät poikkeaa merkittävästi nuorten hypertensiivisten potilaiden pitoisuuksista. Eroa ei ole myöskään hydroklooritiatsidin imeytymisessä.

### *Losartaani*

Kun losartaania annettiin suun kautta lievää tai kohtalaista alkoholin aiheuttamaa maksakirroosia sairastaville potilaille, heidän plasmansa losartaanipitoisuus oli 5 kertaa ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus 1,7 kertaa suurempi kuin nuorilla vapaaehtoisilla miehillä.

Losartaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Suun kautta annetun losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta arvioitiin kroonista toksisuutta koskevissa enintään kuuden kuukauden ajan kestäneissä tutkimuksissa rotilla ja koirilla. Tällä lääkeyhdistelmällä näissä tutkimuksissa havaitut muutokset aiheutuivat lähinnä losartaanista. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän antaminen aiheutti veren punasolumuuttujien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä ja seerumin ureatyyppipitoisuuden suurenemista, sydämen painon vähenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosioita, verenvuotoja). Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla rotilla tai kaniineilla ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta. Rotilla havaittiin sikiötoksisuutta, minkä osoitti ylimääräisten kylkiluiden esiintyvyyden vähäinen lisääntyminen F1-sukupolvella, kun naaraat saivat hoitoa ennen tiineyttä ja koko tiineyden ajan. Kuten losartaanitutkimuksissa havaittiin, sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia, myös munuaistoksisuutta ja sikiökuolemia, todettiin, kun tiineille rotille annettiin losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tiineyden loppuvaiheessa ja/tai laktaation aikana.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ydin:

Laktoosimonohydraatti  
(Maissi)tärkkelys, esigelatinoitu  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Valkoinen läpinäkymätön PVC/PE/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus  
Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.  
50x1 yksittäispakattua kalvopäällysteistä tablettia (sairaalapakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
SE-251 10 Helsingborg  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

28310

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.7.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.1.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.5.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losatrix Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 270 mg laktosmonohydrat, vilket motsvarar 256,5 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, bikonvex, oval och filmdragerad tablett försedd med märkningen ”LH” på den ena sidan. Den andra sidan är slät.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Losatrix Comp är avsett för behandling av essentiell hypertoni hos patienter som inte uppnår tillräcklig blodtryckskontroll med enbart losartan eller hydroklortiazid.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Om den önskade doseringen inte kan genomföras med denna styrka finns andra styrkor av läkemedlet att tillgå.

Losatrix Comp kan tas tillsammans med andra antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

##### *Hypertoni*

Losartan och hydroklortiazid ska inte användas som inledande behandling, utan användas 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.

En vanlig underhållsdos är en tablett Losatrix Comp 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg) en gång dagligen. För de patienter som inte svarar tillräckligt på Losatrix Comp 50 mg/12,5 mg kan dosen ökas till en tablett Losatrix Comp 100 mg/25 mg (losartan

100 mg/hydroklortiazid 25 mg) en gång dagligen. Den maximala dosen är en tablett Losatrix Comp 100 mg/25 mg en gång dagligen. Blodtryckssänkande effekt uppnås vanligen inom 3 till 4 veckor efter påbörjad behandling.

Losatrix Comp 100 mg/12,5 mg tabletter (med 100 mg losartan / 12,5 mg hydroklortiazid) finns att få för patienter vars dos ökas till 100 mg losartan och som behöver en mer effektiv antihypertensiv effekt.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys*

Ingen initial dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (d.v.s. ett kreatininclearance på 30–50 ml/min). Kombinationstabletter med losartan och hydroklortiazid rekommenderas inte till patienter som genomgår hemodialys. Tabletter med losartan och hydroklortiazid får inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (d.v.s. kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

#### *Patienter med minskad blodvolym*

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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Kombinationspreparat med losartan/hydroklortiazid är kontraindicerade hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Äldre patienter*

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

#### *Barn och ungdomar (< 18 år)*

Inga data gällande behandling av barn och ungdomar finns tillgängliga. Kombinationstabletterna med losartan och hydroklortiazid får därför inte ges till barn och ungdomar.

#### Administreringsätt

Oral användning.

De filmdragerade tabletterna ska tas tillsammans med ett glas vatten, antingen i samband med måltid eller på tom mage.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot losartan, övriga sulfonamiderivat (såsom 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 en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (d.v.s. kreatininclearance < 30 ml/min).
- Anuri.
- Samtidig användning av Losatrix Comp och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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).

#### *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. Dessa tillstånd bör korrigeras innan behandling med Losatrix Comp (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 på mellan 30 och 50 ml/min.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium tillsammans med losartan/hydroklortiazid rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Baserat på farmakokinetiska studiedata som visat signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör Losatrix Comp användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losatrix Comp 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, såsom exempelvis patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom).

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har öknings 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 hyperaldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom en hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med Losatrix Comp rekommenderas därför inte för denna patientgrupp.

#### *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-aldosteron-systemet - en risk för allvarlig arteriell hypotoni och (ofta akut) njursvikt.

#### *Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati*

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iaktas vid behandling av patienter med

aorta- eller mitralisklaffstenos, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### *Etniska skillnader*

Liksom för ACE hämmare verkar losartan och andra angiotensin antagonist inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta personer 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-receptorantagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar en 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-receptorantagonister 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-receptorantagonister 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-receptorantagonister bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### Hydroklortiazid

##### *Hypotoni och elektrolyt-/vätskerubbning*

Liksom vid all blodtryckssänkande behandling, kan symtomatisk hypotoni uppträda hos vissa patienter. Patienterna bör uppmärksammas för kliniska tecken på rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen såsom vätskebrist, hyponatremi, hypokloremisk alkalos, hypomagnesemi eller hypokalemi, vilket kan förekomma under tillstötande diarré eller kräkningar. Regelbundna kontroller av serumelektrolyterna bör utföras med lämpliga intervaller hos dessa patienter.

Utspänningshyponatremi kan förekomma hos ödematösa patienter i samband med väderlek med höga temperaturer.

##### *Metabola och endokrina effekter*

En 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 ett tecken på latent hyperparatyroidism. Tiazidbehandling bör sättas ut innan test avseende paratyroideafunktion utförs.

Tiazidiuretika 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 diuretikainducerad hyperurikemi.

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

Losatrix Comp 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 (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

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

#### *Choroidal effusion, akut myopi och akut trångvinkelglaukom*

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och de uppkommer vanligen inom timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

#### *Övrigt*

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

#### Hjälpämne

#### *Laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Losartan

Rifampicin och flukonazol har visats reducera nivåerna av den aktiva metaboliten. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner har inte utvärderats.

Liksom för andra läkemedel som blockerar uppkomsten av angiotensin II eller dess effekter, kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t.ex. spironolakton, triamteren och amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, medföra ökningar 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 litiumsalter och AIIRAs bör därför litiumnivån i serum följas noggrant.

När AIIRAs ges samtidigt med selektiva NSAID-läkemedel (selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare, acetylsalicylsyra i antiinflammatoriska doser) och icke-selektiva NSAIDs kan den

antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av AIIRAs eller diuretika tillsammans med NSAID kan leda till en ökad risk för störningar i njurfunktionen, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre patienter. 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 en 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 bara 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, antingen som huvudsaklig effekt eller biverkning, kan öka risken för hypotension.

#### 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 störning i njurarnas funktion 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 kolestipol binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i gastrointestinaltrakten med upp till 85 % (kolestyramin) respektive 43 % (kolestipol).

#### *Kortikosteroider, adrenokortikotropt hormon (ACTH)*

Kraftig 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. tubokurarin)*

Svaret på muskelrelaxantia kan möjligen öka.

#### *Litium*

Diuretika minskar renalt clearance för litium och ökar risken för litiumtoxicitet. Samtidig användning av diuretika och litium rekommenderas inte.

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

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

#### *Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden)*

Biotillgängligheten för tiaziddiuretika ökar genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

#### *Cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat)*

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

#### *Salicylater*

Vid höga salicylatdoser kan hydroklortiazid förstärka salicylaternas toxiska effekter på det centrala nervsystemet.

#### *Metyldopa*

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

#### *Ciklosporin*

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

#### *Digitalisglykosider*

Tiazidinducerad 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, intravenöst erytromycin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, intravenöst vinkamin).

#### *Kalciumsalter*

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

#### *Inverkan på laborietestresultat*

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

#### *Karbamazepin*

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk uppföljning krävs.

#### *Joderade kontrastmedel*

Vid fall av diuretika-inducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid höga doser av joderat kontrastmedel.

Patienten bör rehydreras innan administrering av kontrastmedlet.

*Amfotericin B (parenteralt), kortikosteroider, ACTH eller stimulerande laxativa eller glycyrrhizin, som återfinns i lakrits*

Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerade 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 lämpligt, 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 eller tredje 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).

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

#### *Losartan*

Eftersom ingen information finns angående användning av Losatrix comp under amning, rekommenderas inte detta läkemedel, 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 hydroklortiazid rekommenderas inte under

amning. Om detta läkemedel används under amning bör doserna hållas så låga som möjligt.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande effekter på förmåga att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Vid bilkörning eller användning av maskiner måste man emellertid tänka på att yrsel och somnolens 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:	≥ 1/10
Vanliga:	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

I kliniska prövningar med kombinationen 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 kombinationen losartan och hydroklortiazid samt med högre incidens än hos dem som fick placebo.

Efter introduktionen på marknaden har dessutom följande biverkningar rapporterats:

##### *Centrala och perifera nervsystemet*

Ingen känd frekvens: Dysgeusi

##### *Blodkärl*

Ingen känd frekvens: Dosrelaterade ortostatiska effekter

##### *Lever och gallvägar*

Sällsynta: Hepatit

##### *Hud och subkutan vävnad*

Ingen känd frekvens: Kutan lupus erythematosus

##### *Undersökningar*

Sällsynta: Hyperkalemi, förhöjt ALAT

Ytterligare biverkningar som har observerats med någondera av de enskilda komponenterna och som kan uppträda som biverkningar också av kombinationen losartankalium/hydroklortiazid är följande:

#### Losartan

##### *Blodet och lymfsystemet*

Mindre vanliga: Anemi, Henoch-Schönleins purpura, ekkymos, hemolys

##### *Immunsystemet*

Sällsynta: Anafylaktiska reaktioner, angioödem, urtikaria

#### *Metabolism och nutrition*

Mindre vanliga: Aptitlöshet, gikt

#### *Psykiska störningar*

Vanliga: Insomni

Mindre vanliga: Ängslan, ångestsyndrom, paniksyndrom, förvirring, depression, avvikande drömmar, sömnstörningar, somnolens, nedsatt minnesförmåga

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga: Huvudvärk, yrsel

Mindre vanliga: Nervositet, parestesi, perifer neuropati, tremor, migrän, synkope

#### *Ögon*

Mindre vanliga: Dimsyn, brännande/svidande ögonsmärta, konjunktivit, nedsatt synskärpa

#### *Öron och balansorgan*

Mindre vanliga: Vertigo, tinnitus

#### *Hjärtat*

Mindre vanliga: Hypotoni, ortostatisk hypotoni, sternalgi, *angina pectoris*, AV-block grad II, stroke, hjärtinfarkt, palpitationer, arytmier (förmaksflimmer, sinusbradykardi, takykardi, ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer)

#### *Blodkärl*

Mindre vanliga: Vaskulit

#### *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Vanliga: Hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinusit, bihålebesvär

Mindre vanliga: Obehagskänslor i svalget, faryngit, laryngit, dyspné, bronkit, epistaxis, rinit, förträngning av luftvägarna

#### *Magtarmkanalen*

Vanliga: Buksmärta, illamående, diarré, dyspepsi

Mindre vanliga: Förstoppning, tandvärk, muntorrhet, flatulens, gastrit, kräkningar

#### *Lever och gallvägar*

Ingen känd frekvens: Avvikelser i leverfunktionen

#### *Hud och subkutan vävnad*

Mindre vanliga: Alopeci, dermatit, torr hud, erytem, rodnad, ljuskänslighet, pruritus, hudutslag, urtikaria, svettning

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Vanliga: Muskelkramper, ryggont, bensmärter, myalgi

Mindre vanliga: Smärter i armarna, ledsvullnad, knäsmärter, muskuloskeletal värk, axelvärk, stelhet, artralgi, artrit, höftsmärter, fibromyalgi, muskelsvaghet

Ingen känd frekvens: Rhabdomyolys

#### *Njurar och urinvägar*

Mindre vanliga: Nokturi, frekvent urineringsbehov, urinvägsinfektion

#### *Reproduktionsorgan och bröstkörtel*

Mindre vanliga: Minskad könsdrift, impotens

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga: Asteni, trötthet, bröstsmärtor  
Mindre vanliga: Ansiktsödem, feber

*Undersökningar*

Vanliga: Hyperkalemi, en lätt sänkning av hematokrit och hemoglobin  
Mindre vanliga: Lätt förhöjda serumhalter av urea och kreatinin  
Mycket sällsynta: Förhöjda värden för leverenzymmer och bilirubin

Hydroklortiazid

*Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*

Ingen känd frekvens: Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

*Blodet och lymfsystemet*

Mindre vanliga: Agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni

*Immunsystemet*

Sällsynta: Anafylaktisk reaktion

*Metabolism och nutrition*

Mindre vanliga: Aptitlöshet, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi

*Psykiska störningar*

Mindre vanliga: Insomni

*Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga: Huvudvärk

*Ögon*

Mindre vanliga: Övergående dimsyn, xantopsi  
Ingen känd frekvens: Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom

*Blodkärl*

Mindre vanliga: Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)

*Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Mindre vanliga: Respiratorisk distress, inklusive pneumoni och lungödem

*Magtarmkanalen*

Mindre vanliga: Sialoadenit, spasmer, irritation i magsäcken, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning

*Lever och gallvägar*

Mindre vanliga: Ikterus (intrahepatisk kolestas), pankreatit

*Hud och subkutan vävnad*

Mindre vanliga: Ljuskänslighet, urtikaria, toxisk epidermal nekrolys

*Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Mindre vanliga: Muskelkramper

*Njurar och urinvägar*

Mindre vanliga: Glukosuri, interstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion, njursvikt

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Mindre vanliga: Feber, yrsel

*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:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik information om behandling av överdosering med Losatrix Comp.

Behandlingen är symptomatisk och understödande. Behandlingen med Losatrix Comp ska avbrytas och patienten observeras noga. Föreslagna åtgärder omfattar framkallning av kräkning om överdoseringen skett nyss, samt korrigerig av uttorkning, elektrolytobalans, 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 förekomma till följd av en parasympatisk (vagal) stimulering. Om symptomatisk hypotoni skulle förekomma, bör symptomatisk behandling inledas. Varken losartan eller dess aktiva metabolit kan avlägsnas med hemodialys.

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtomen är de som orsakas av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och uttorkning på grund av överdriven diures. Hypokalemin kan förstärka arytmier hos patienter som behandlas med digitalis.

Hittills finns ingen information om i vilken grad hydroklortiazid kan elimineras med hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika

ATC-kod: C09DA01

Kombinationen losartan/hydroklortiazid

Komponenterna i Losatrix Comp har visats ha en additiv effekt på blodtryckssänkningen och kombinationen sänker blodtrycket i högre grad än var och en av komponenterna för sig. Denna effekt anses vara resultatet av de båda komponenternas komplementära verkningsmekanismer. Som en följd av dess diuretiska effekt höjer hydroklortiazid reninaktiviteten i plasma, ökar aldosteronsekretionen, sänker serumkalium och höjer nivån av angiotensin II. Losartan blockerar alla fysiologiskt relevanta effekter av angiotensin II och kan genom att hämma aldosteron möjligen minska kaliumförlusten

kopplad till hydroklortiaziddiuretikumet.

Losartan har visat sig ha en lindrig och övergående urinsyradrivande effekt. Hydroklortiazid har visats orsaka en måttlig höjning av urinsyrahalten. Kombinationen av losartan och hydroklortiazid tenderar att minska den diuretika-inducerade hyperurikemin.

Den blodtryckssänkande effekten av kombinationen 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 tillförelsen 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 mmHg efter 12 veckors behandling med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg.

Kombinationen losartan/hydroklortiazid minskar blodtrycket lika effektivt hos män och kvinnor, svarta och icke-svarta, samt hos yngre och äldre ( $\geq 65$  år), och kombinationen 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 i renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertoni. Angiotensin II binder till AT1-receptorn i olika vävnader (t.ex. vaskulär glatt muskulatur, binjure, njurar och hjärta) och framkallar en rad viktiga biologiska 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-kärlfunktionen. Losartan hämmar inte heller ACE (kininas II), det enzym som bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon ökning av oönskade bradykininmedierade effekter.

Under en behandling med losartan leder avlägsnandet av angiotensin IIs negativa återkoppling av reninfrisättning till en ökad reninaktivitet i plasma (PRA). Ökningen av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa ökningarna bibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronkoncentrationen i plasma, vilket indikerar en effektiv angiotensin II-receptorblockad. Efter utsättning av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivåen till respektive 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 de patienter som fick ACE-hämmare. Utöver detta, i en total analys av 16 dubbelblinda 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 %), då incidensen för ACE-hämmare däremot var 8,8 %.

Hos hypertensiva patienter utan diabetes med proteinuri, ger en behandling med losartankalium en signifikant minskning av proteinuri, albuminutsöndring och IgG i urinen. Glomerulusfiltrationen bibehålls oförändrad medan filtrationsfraktionen minskar under losartanbehandlingens gång. Losartan

ger vanligtvis minskade urinsyranivåer i serum (vanligen < 0,4 mg/dl), vilket kvarstår vid långvarig behandling.

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

Hos patienter med vänsterkammarmhypertrofi gav losartandoser på 25 mg och 50 mg positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter karakteriserade 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.

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 eller 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 visade inte någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära slutresultat 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 biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen, och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### *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 en dosering jämfört med 5–6 timmar efter en dosering visade blodtryckssänkning över 24 timmar där den naturliga dygnsrytmen bibehölls. Blodtryckssänkningen vid slutet av dosintervallet var 70–80 % av den effekt som sågs 5–6 timmar efter dosering.

En utsättning av losartanbehandlingen 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 hypertensiva patienter yngre och äldre än 65 år.

### *LIFE studien*

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomiserad, trippelblind studie med aktiv kontroll hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammarmhypertrofi. Patienterna randomiserades till losartan 50 mg en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (< 140/90 mmHg) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man sedan

losartan- eller atenololdosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag för ACE-hämmare, AIIRAs eller  $\beta$ -blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målbloodtrycket.

Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4,8 år.

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

### Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiaziddiuretika 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 reninaktivitet i plasma och ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat S-kalium. Renin-aldosteron-systemeffekten medieras av angiotensin II, vilket innebär att samtidig administrering av en AIIRA tenderar att motverka tiaziddiuretikamedierad sänkning av kaliumnivån i plasma.

Efter peroral administrering av hydroklortiazid sätter den diuretiska effekten in inom två timmar, den når sin kulmen på cirka fyra timmar, och den varar i ungefär 6–12 timmar. Den blodtryckssänkande effekten varar i upp till 24 timmar.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ 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 HCTZ ( $\geq 50\ 000$  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 HCTZ: 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-tabletternas 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  $\geq 99$  % 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 passerar placentan, men inte blod-hjärnbarriären och läkemedlet utsöndras i bröstmjök.

### 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  $^{14}\text{C}$ -losartankalium, tillskrivs den cirkulerande radioaktiviteten i plasma huvudsakligen losartan och dess aktiva metabolit. Hos ca 1 % av de studerade individerna observerades endast 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 på 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.

Losartan och dess metaboliter utsöndras via såväl galla som urin. Efter en oral dos radioaktivt märkt  $^{14}\text{C}$ -losartan till människa återfanns ca 35 % av radioaktiviteten i urinen och 58 % i feces.

### *Hydroklortiazid*

Hydroklortiazid metaboliseras inte utan elimineras snabbt via njurarna. När halterna i plasma 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 i oförändrad form inom 24 timmar.

### Farmakokinetiska egenskaper hos patienterna

#### *Kombinationen losartan/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.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan avlägsnas med hemodialys.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, 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, peroral behandling hos råtta och hund. De observerade effekterna i dessa studier med kombinationen kom huvudsakligen från losartankomponenten. Administrering av kombinationen losartan/hydroklortiazid inducerade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S-ureakväve, en minskning av hjärtats vikt (utan någon histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner, sår, erosion, blödningar i magsäckslimhinnan). Man såg inga tecken på teratogenicitet hos råtta eller kanin som behandlats med kombinationen losartan/hydroklortiazid. Reproduktionstoxicitet hos råtta, visad genom en lätt ökad förekomst av övertaliga revben hos F1-avkomman, observerades när honråttor behandlades före och under hela dräktigheten. Liksom observerat i andra studier med losartan i monoterapi, förekom allvarliga fetala och neonatala effekter, inkluderande renal toxicitet och fosterdöd, när dräktiga råttor behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid under sen dräktighet och/eller laktation.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Tabletternas kärna:*

Laktosmonohydrat,  
pregelatiniserad (majs)stärkelse,  
mikrokristallin cellulosa,  
magnesiumstearat.

*Filmdragering:*

Delvis hydrolyserad polyvinylalkohol,  
titandioxid (E 171),  
makrogol 3350,  
talk.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

### 6.3 Hållbarhet

2 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, genomskinlig blisterförpackning av PVC/PE/PVdC-aluminium.  
Förpackningsstorlekar: 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter.  
50 x 1 filmdragerade tabletter i endosblister (sjukhusförpackning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
SE-251 10 Helsingborg  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28310

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 8.7.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 31.1.2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.5.2020