

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää vaikuttavina aineina 50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 56,90 mg laktoosia.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää vaikuttavina aineina 100 mg losartaanikaliumia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 113,80 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

50 mg/12,5 mg: Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Mitat noin 6,1 x 11,4 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

100 mg/25 mg: Keltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Mitat noin 8,8 x 15,6 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Losartaania ja hydroklooritiatsidia ei tule käyttää aloitushoitona, vaan potilaille, joiden verenpaine ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään losartaanilla 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 Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa (losartaania 50 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg). Annos voidaan nostaa yhteen Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg tablettiin (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 25 mg) kerran vuorokaudessa potilaille, joilla Losartan/Hydrochlorothiazide Orion ei saa aikaan riittävää vastetta annoksella 50 mg/12,5 mg. Enimmäisannos on yksi Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kolmen tai neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja hemodialyysipotilaille

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ts. 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 (ts. kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Käyttö potilaille, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt

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

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

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

Käyttö iäkkäille

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa ikääntyneitä potilaita.

Pediatriset potilaat

Käyttö lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille)

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

Antotapa

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

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletit otetaan vesilasillisen kanssa.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys losartaanille, sulfonamidijohdannaisille (kuten hydroklooritiatsidille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- hoitoresistentti hypokalemia tai hyperkalsemia
- vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteitä ahtaava sairaus
- vaikeahoitoinen hyponatremia
- oireinen hyperurikemia/kihti
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- imetys (ks. kohta 4.6)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- anuria
- Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteiden käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Losartaani

Angioedeema

Jos potilaalla on aikaisemmin todettu angioedeemaa (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen 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 natriumvajausta tehokkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun vuoksi. Nämä tilat on korjattava ennen Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -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, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien valmisteiden (esim. trimetopriimiä sisältävät valmisteet) samanaikaista käyttöä losartaani/hydroklooritiasiidin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 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, mm. 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

Munuaissiirteiden äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän eston kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 valmisteen 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 angiotensiinikonvertaasien 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 verenpainetauti 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).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

Hydroklooritiatsidi

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö

Samoin kuin muita verenpainelääkkeitä käytettäessä, 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.

Silmät

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, joka tyypillisesti alkaa tuntien tai viikkojen kuluessa lääkkeen käytön aloittamisesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma saattaa johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen käytön keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti. Nopeaa lääkkeellistä tai leikkauksellista hoitoa saatetaan joutua harkitsemaan, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Riskitekijöitä akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymiselle saattavat olla sulfonamidi- tai penisilliiniallergiat.

Akuutti hengitystietoksisuus

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

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 elektrolyytitasapainon muutokset voivat johtaa maksakoomaan. Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletit ovat vasta-aiheisia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

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

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyyppisen 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-melanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Muut

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

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä

lääkevalmistetta (ks. kohta 6.1).

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, kaliumia sisältävien suolavalmisteiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien valmisteiden (esim. trimetopriimiä sisältävien valmisteiden) 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 asetyylisalisyylihapon ja ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heiketä. Samanaikainen angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai diureettien käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa 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, mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2-estäjät, 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 yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muut verenpainetta alentavat lääkkeineet, kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni, amifostiini: näiden joko päävaikutuksenaan tai haittavaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

Greippimehu sisältää aineosia, jotka estävät CYP450-entsyymien toimintaa. Ne saattavat pienentää losartaanin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, mikä voi heikentää hoidon tehoa. Greippimehun nauttimista on vältettävä losartaani/hydroklooritiatsiditablettien käytön aikana.

Hydroklooritiatsidi

Seuraavilla lääkkeineilla 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 kolestipoli

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 lääkeaineet (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 anemiaa on raportoitu yksittäisinä tapauksina, kun hydroklooritiatsidia ja metyylidopaa 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 lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet), sekä seuraavien torsades de pointesia (kammioeräistä 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 laboratorikokeisiin

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 johtuvaa 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 tai suolen liikkeitä stimuloivat laksatiivit, glykyrritsiini (esiintyy lakritsissa)

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyytitasapainon häiriötä, etenkin hypokalemiaa.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

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

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

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen 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 ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

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

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää sikiön ja istukan välistä verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja 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 verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

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

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Suurina annoksina tiatsidit aiheuttavat voimakasta diureesia, joka voi estää rintamaidon muodostumista.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletteja ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Jos Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletteja käytetään imetyksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

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

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

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

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Losartaanikaliumsuo-la-hydroklooritiatsidiyhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu tälle yhdistelmälle ominaisia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset 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 haittavaikutus, 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:

Maksa ja sappi

Harvinainen: hepatiitti

Tutkimukset

Harvinainen: hyperkalemia, ALAT-arvojen suureneminen

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

Losartaani

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu losartaanilla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen:

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: anemia, Henoch-Schönleinin purppura, mustelmat, hemolyysi

Tunteaton: trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: yliherkkyys: anafylaktiset reaktiot, angioedeema, johon liittyy hengitysteiden tukkeutumista aiheuttava kurkunpään ja äänihuulten turpoaminen ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoaminen. Joillakin näistä potilaista oli aikaisemmin esiintynyt angioedeemaa muiden lääkkeiden, muun muassa ACE:n estäjien, käytön yhteydessä.

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus, kihti

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: unettomuus

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

Hermosto

Yleinen: päänsärky, huimaus

Melko harvinainen: hermostuneisuus, parestesiat, perifeerinen neuropatia, vapina, migreeni, pyörtyminen

Tunteaton: makuhäiriö

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: kiertohuimaus (vertigo), tinnitus

Sydän

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: yskä, ylempien hengitysteiden infektio, nenän tukkoisuus, sinuiitti, sinussairaus
Melko harvinainen: epämiellyttävä tuntemus nielussa, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus, hengenahdistus, keuhkoputkentulehdus, nenäverenvuoto, nuha, keuhkokongestio.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt
Melko harvinainen: ummetus, hammaskipu, suun kuivuminen, ilmavaivat, gastriitti, oksentelu, vaikea ummetus
Tuntematon: pankreatiitti

Maksaja sappi

Tuntematon: maksan toiminnan poikkeavuudet

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: hiustenlähtö, ihotulehdus, ihon kuivuminen, punoitus, punastelu, valoherkkyys, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, hikoilu

Verisuonisto

Melko harvinainen: verisuonitulehdus
Tuntematon: annosriippuvaiset ortostaattiset vaikutukset

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskouristukset, selkäkipu, alaraajakipu, lihassärky
Melko harvinainen: yläraajakipu, nivelten turpoaminen, polvikipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, hartiakipu, jäykkyys, nivelkipu, niveltulehdus, lonkkakipu, fibromyalgia, lihasten heikkous
Tuntematon: Rabdomyolyysi

Munuaiset ja virtsatie

Yleinen: munuaistoiminnan huononeminen, munuaisten vajaatoiminta
Melko harvinainen: nokturia, tihentynyt virtsaamistarve, virtsatieinfektio

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: sukupuolivietin heikkeneminen, erektiohäiriö/impotenssi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: voimattomuus, väsymys, rintakipu
Melko harvinainen: kasvojen turvotus, turvotus, kuume
Tuntematon: flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus

Tutkimukset

Yleinen: hyperkalemia, hematokriitti- ja hemoglobiiniarvojen vähäinen pieneneminen, hypoglykemia
Melko harvinainen: seerumin urea- ja kreatiniiniarvojen vähäinen suureneminen
Hyvin harvinainen: maksan entsyymiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen
Tuntematon: hyponatremia

Hydroklooritiatsidi

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Yleisyys ”tuntematon”: Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, purppura, trombositopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus, hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalemia, hyponatremia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: unettomuus

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Silmät

Melko harvinainen: ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisen näkeminen

Tuntematon: suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma

Verisuonisto

Melko harvinainen: nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengityselinsairaudet, pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien

Hyvin harvinainen: akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: sylkirauhastulehdus, kouristukset, mahan ärsytys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: keltaisuus (intrahepaattinen kolestaasi), haimatulehdus

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: valoherkkyys, nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Tuntematon: ihon punahukka

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: glukosuria, interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: kuume, huimaus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa erityisiä tietoja. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoito tulee keskeyttää ja potilasta tulee tarkkailla huolellisesti. Mahdollisia toimenpiteitä ovat oksennuttaminen, jos lääke on otettu äskettäin, sekä nestehukan, elektrolyyttitasapainon häiriön, maksakooman ja hypotension korjaaminen vakiintunein menetelmin.

Losartaani

Yliannostuksesta ihmisille on 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 digitaalihoitoa saavilla potilailla.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 erityystä 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/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän verenpainetta alentava vaikutus pysyy yllä läpi vuorokauden. Vähintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Vaikka verenpaine aleni merkittävästi, losartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmällä 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.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion tehoa yhtä hyvin kaikkiin rotuihin kuuluvien, sekä miesten että

naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon. Losartan/Hydrochlorothiazide Orion tehoaa hypertension vaikeusasteesta riippumatta.

Losartaani

Losartaani on suun kautta otettava, synteettisesti tuotettu angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT1) salpaaja. Angiotensiini II, voimakas verisuonia supistava aine, on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä osa hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II sitoutuu AT1-reseptoreihin, joita on monissa kudoksissa (esim. verisuonten 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 AT1-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 synteesireitistä riippumatta.

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Losartaania käytettäessä reniinieritystä 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.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yskän esiintyvyyttä losartaanihoidoa 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 4 131 potilaalla tehdyn 16 kaksoissokkoutetun kliinisen lääketutkimuksen kokonaisanalyysissä spontaanisti raportoidun yskän esiintyvyys oli losartaanihoidoa saaneilla samankaltainen (3,1 %) kuin lumelääkettä (2,6 %) tai hydroklooritiatsidia (4,1 %) saaneilla, kun taas ACE:n estäjiä saaneilla esiintyvyys oli 8,8 %.

Hypertensiotilalla, joilla on ei-diabeettinen proteinuria, losartaani 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 reflekseihin 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 keuhkokapillaarien kiilapaineen, systeemisen verisuonivastuksen, keskimääräisen systeemiverenpaineen ja sydämen lyöntitiheyden laskuna sekä vastaavasti verenkierron esiintyvien aldosteroni- ja noradrenaliinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypotension esiintyvyys oli annoksesta riippuva.

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 vuorokausirytmisi 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 merkitsevästä 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 9 193 iältään 55–80-vuotiasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenolia 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, ei kuitenkaan 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 yhdistetyn ilmaantuvuuden vähenemisenä: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, aivohalvaus ja sydäninfarkti. Verenpaine laski merkitsevästi ja yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Losartaanihoito pienensi atenololihoitoon verrattuna ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % luottamusväli 0,77–0,98). Tämä johtui pääasiassa aivohalvausten vähenemisestä. Losartaanihoito 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.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta

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

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

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

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

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

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei tunneta täysin. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon liittyvään munuaisten tubulusmekanismiin 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. Reniinaldosteronijärjestelmä on angiotensiini II -välitteinen, joten angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikainen antaminen pyrkii kumoamaan tiatsididiureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Suun kautta annettuna hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus alkaa kahden tunnin kuluessa, saavuttaa huippunsa noin neljässä tunnissa ja kestää noin 6–12 tuntia. Verenpainetta alentava vaikutus säilyy jopa 24 tuntia.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin 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 jakautumistilavuus on 34 litraa. Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan losartaani läpäisee veri-aivoesteen heikosti, jos lainkaan.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veriaivoestettä, ja sitä erittyy äidinmaitoon.

Biotransformaatio

Losartaani

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun ¹⁴C-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 butyyllisivuketjun 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 merkitsevästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

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

Hydroklooritiatsidi

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

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet iäkkäiden hypertensiivisten potilaiden plasmassa eivät poikkea 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.

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

Losartaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille (ei-melanoomatyypin ihosyövän lisääntynyt riski hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä, ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Suun kautta annetun losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta arvioitiin kroonista toksisuutta koskevissa enintään 6 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 ureatyypipitoisuuden suurenemistä, sydämen painon vähenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja). Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla rotilla tai kaniineilla ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta. Rotilla havaittiin sikiötoksisuutta, 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

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen

Laktoosi

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (6 cps)

Hydroksipropylylluloosa

Titaanidioksidi (E 171)

Spectracol-kinoliinikeltainen LK (E 104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

PVC/LDPE/PVdC-alumiinilämpipainopakkaus: Säilytä alle 25 °C.

OPA/AI/PVC-alumiinilämpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/LDPE/PVdC-alumiinilämpipainopakkaus tai OPA/AI/PVC-alumiinilämpipainopakkaus.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg: pakkaus koot 28 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg: pakkauskoot 28 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mg/12,5 mg: 24543
100 mg/25 mg: 24544

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.10.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid som aktiva substanser.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 56,90 mg laktos.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter:

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartankalium och 25 mg hydroklortiazid som aktiva substanser.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 113,80 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

50 mg/12,5 mg: Ljusgul, oval, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna. Måtten är cirka 6,1 x 11,4 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg/25 mg: Gul, oval, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna. Måtten är cirka 8,8 x 15,6 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion är indicerat för behandling av essentiell hypertension hos patienter som inte uppnår tillräcklig blodtrycks kontroll med enbart losartan eller hydroklortiazid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertension

Losartan och hydroklortiazid ska inte användas som inledande behandling, utan istället hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll vid behandling med enbart losartan eller hydroklortiazid.

Vid dositering rekommenderas det att substanserna i preparatet (losartan och hydroklortiazid) används separat.

Hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll kan det övervägas att övergå direkt från monoterapi till det fasta kombinationspreparatet om det anses lämpligt för behandlingen.

En vanlig underhållsdos är en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg en gång per

dygn (losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg). För de patienter som inte svarar tillräckligt på Losartan/Hydrochlorothiazide Orion med dosen 50 mg/12,5 mg kan dosen ökas till en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/hydroklortiazid 25 mg) en gång per dygn. Den maximala dosen är en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg en gång per dygn. Den blodtryckssänkande effekten uppnås vanligen inom 3–4 veckor efter påbörjad behandling.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

Ingen initial dosjustering är nödvändig hos patienter med måttlig njursvikt (d.v.s. kreatininclearance 30–50 ml/min). Losartan/hydroklortiazidtabletter rekommenderas inte för hemodialyspatienter. Losartan/hydroklortiazidtabletter ska inte användas av patienter med svår njursvikt (d.v.s. kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Användning hos patienter med minskad blodvolym

Salt- och/eller vätskebrist bör korrigeras före losartan/hydroklortiazidbehandlingen inleds.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Losartan/hydroklortiazid är kontraindicerat hos patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3).

Användning hos äldre

Dosjustering är inte nödvändig vid behandling av äldre patienter.

Pediatrisk population

Användning för barn och ungdomar (under 18 år)

Data saknas för användning hos barn och ungdomar. Losartan/hydroklortiazid ska därför inte ges till barn och ungdomar.

Administreringsätt

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion kan tas tillsammans med andra antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter skall sväljas med ett glas vatten.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion kan tas tillsammans med mat eller på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot losartan, sulfonamidderivat (som hydroklortiazid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- behandlingsresistent hypokalemi eller hyperkalcemi
- svår leversvikt, kolestas och sjukdom som orsakar gallvägsobstruktion
- svårbehandlad hyponatremi
- symtomatisk hyperurikemi/gikt
- andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- amning (se avsnitt 4.6)
- svår njursvikt (kreatininclearance under 30 ml/min)
- anuri
- Samtidig användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Orion med preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller njursvikt (glomerulär filtrationshastighet < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Losartan

Angioödem

Patienter med angioödem i anamnesen (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tungan) ska följas noggrant (se avsnitt 4.8).

Hypotension och minskad blodvolym

Symtomatisk hypotension, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller natriumbrist på grund av effektiv diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Dessa tillstånd ska korrigeras innan behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Orion inleds (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Elektrolytstörningar

Elektrolytstörningar är vanliga hos både patienter med diabetes och hos andra patienter vars njurfunktion är nedsatt, och de ska korrigeras. Plasmakoncentrationen av kalium samt värden för kreatininclearance ska därför följas noggrant. Patientens tillstånd ska följas särskilt noga om patienten har hjärtsvikt och kreatininclearance mellan 30–50 ml/min.

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

Leversvikt

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig eller måttlig leversvikt i anamnesen eftersom farmakokinetiska studier visar signifikant ökad plasmakoncentration av losartan hos cirrotiska patienter. Erfarenhet av behandling med losartan hos patienter med svår leversvikt saknas. Därför är Losartan/Hydrochlorothiazide Orion kontraindicerat hos patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Njursvikt

Till följd av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har förändringar i njurfunktionen rapporterats, bl.a. njursvikt (särskilt hos patienter vars njurfunktion är beroende av renin-angiotensin-aldosteronsystemets funktion, såsom patienter med svår hjärtsvikt eller patienter med tidigare utvecklad njursvikt).

Liksom vid användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökning av ureakoncentrationen i blodet och kreatininkoncentrationen i serum även rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid enda kvarvarande njure. Dessa förändringar i njurfunktionen kan vara reversibla då behandlingen avslutas. Försiktighet ska iaktas vid användning av losartan hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid enda fungerande 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 blockad av renin-angiotensinsystemet. Användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter för behandling av denna patientgrupp rekommenderas därför inte.

Kransartärsjukdom och cerebrovaskulär sjukdom

Liksom med andra antihypertensiva läkemedel, kan en hjärtinfarkt eller stroke utlösas av en överdriven blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom.

Hjärtsvikt

Liksom andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är användning av preparatet förknippat med en risk för svår arteriell hypotension och (ofta akut) njursvikt, om patienten har hjärtsvikt och eventuellt även njursvikt.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Etniska skillnader

Liksom vid användning av angiotensin-konvertashämmare sänker inte losartan och andra angiotensinreceptorblockerare blodtrycket lika effektivt hos svarta jämfört med patienter tillhörande andra etniska grupper. Detta kan bero på högre prevalens av låga reninvärden hos svarta hypertensiva patienter.

Graviditet

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAA-systemet via samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om dubbel blockad anses vara absolut nödvändig, ska det endast ges under övervakning av en specialistläkare och njurfunktionen, elektrolyter och blodtryck ska följas regelbundet och noggrant. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Hydroklortiazid

Hypotension och störningar i elektrolyt-/vätskebalansen

Liksom vid användning av andra antihypertensiva läkemedel, kan symtomatisk hypotoni uppträda hos vissa patienter. Patienter ska kontrolleras för kliniska symtom som tyder på störningar i vätske- eller elektrolytbalansen t.ex. vätskebrist, hyponatremi, hypokloremisk alkalos, hypomagnesemi eller hypokalemi. Symtom kan förekomma om patienten har diarré eller vid kräkningar. Kontroll av elektrolytkoncentrationerna i serum ska utföras med lämpliga intervall hos dessa patienter. Vid varmt väder kan patienter med ödem få hyponatremi på grund av utspädning.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, även insulin, kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5). Latent diabetes kan bli manifest under tiazidbehandling.

Tiazider kan minska utsöndring av kalcium till urinen och kan orsaka tidvis lätt förhöjd kalciumkoncentration i serum. Signifikant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazidbehandling ska avbrytas innan test avseende paratyroideafunktion utförs.

Tiaziddiuretikabehandling kan vara förknippad med förhöjda kolesterol- och triglyceridkoncentrationer i blodet.

Tiazidbehandling kan hos vissa patienter främja uppkomsten av hyperurikemi och/eller gikt. Eftersom losartan minskar mängden urinsyra, minskar losartan i kombination med hydroklortiazid diuretikainducerad hyperurikemi.

Ögonsjukdomar

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtom innefattar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter påbörjad behandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling är att sätta ut läkemedlet så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Allergier mot sulfonamid eller penicillin i anamnesen kan utgöra riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Akut respiratorisk toxicitet

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

Leversvikt

Tiazider bör användas med försiktighet hos patienter med leversvikt eller progressiv leversjukdom, eftersom det kan orsaka intrahepatisk kolestas och eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan leda till leverkoma.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter är kontraindicerade hos patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på Danmarks nationella cancerregister. Den fotosensibiliserande effekten hos hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för utvecklingen av icke-melanom hudcancer.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer och rådats att regelbundet granska sin hud för eventuella nya förändringar, och genast rapportera alla misstänkta hudförändringar. Patienterna ska även informeras om möjliga förebyggande åtgärder (t.ex. begränsad exponering för solljus och ultravioletstrålning och tillräckligt skydd vid exponering) för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudförändringar ska undersökas genast och histologisk undersökning av eventuella biopsier ska utföras omgående. Användning av hydroklortiazid hos patienter som tidigare haft icke-melanom hudcancer ska vid behov omvärderas (se även avsnitt 4.8).

Övrigt

I samband med tiazidbehandling kan överkänslighetsreaktioner förekomma även hos patienter, hos vilka allergi eller bronkialastma inte konstaterats. Försämring eller aktivering av systemisk *lupus erythematosus* har rapporterats i samband med tiazidbehandling.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption (se avsnitt 6.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Losartan

Rifampicin och flukonazol har rapporterats sänka koncentrationen av den aktiva metaboliten. Dessa interaktioners kliniska betydelse har inte studerats.

Liksom för andra läkemedel som hämmar bildning eller effekter av angiotensin II, kan även samtidig användning av losartan med kaliumsparande läkemedel (t.ex. spironolakton, triamteren, amilorid), kaliumpreparat, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum (t.ex. läkemedel som innehåller trimetoprim), medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig användning rekommenderas inte.

Liksom i samband med användning andra läkemedel som påverkar natriumutsöndringen, kan utsöndringen av litium reduceras. Litiumkoncentrationen i serum ska därför följas noggrant om litiumsalter ges samtidigt med angiotensin II-receptorblockerare.

När angiotensin II-receptorblockerare ges samtidigt med NSAID-preparat (selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra i inflammationsdämpande doser och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-receptorblockerare eller diuretika tillsammans med NSAID kan öka risken för förvärring av funktionsstörningar i njurarna, såsom möjlig akut njursvikt och en ökning av kaliumkoncentrationen i serum, särskilt hos patienter med redan tidigare nedsatt njurfunktion. Denna läkemedelskombination ska ges med försiktighet, särskilt till äldre patienter. Adekvat hydrering av patienterna ska säkerställas liksom även en tillräcklig uppföljning av njurfunktionen efter insättande av samtidig behandling och även regelbundet därefter.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, kan samtidig användning med angiotensin II-receptorblockerare resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla.

I kliniska studier har det framkommit att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet) med hjälp av samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är förknippat med högre förekomst av biverkningar som t.ex. hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), jämfört med användning av endast en substans som påverkar RAA-systemet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Andra antihypertensiva läkemedel, såsom tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: samtidig användning av dessa läkemedel som sänker blodtrycket med huvudsaklig effekt eller som en biverkning kan öka risken för hypotension.

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

Hydroklortiazid

Följande läkemedel kan ha interaktioner med tiaziddiuretika om de används samtidigt:

Alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva läkemedel
Ortostatisk hypotension kan förstärkas.

Antidiabetika (perorala preparat och insulin)

Tiazidbehandling kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan behövas. Metformin ska användas med försiktighet på grund av den möjliga funktionsstörningen i njurarna förknippad med hydroklortiazid, som osakar risk för laktatacidos.

Andra antihypertensiva läkemedel
Additiv effekt.

Kolestyramin och kolestipol

Anjonbytesthartser försämrar absorptionen av hydroklortiazid. Engångsdoser av kolestyramin och kolestipol binder hydroklortiazid och minskar dess absorption i magtarmkanalen med upp till 85 % (kolestyramin) och 43 % (kolestipol).

Kortikosteroider, adrenokortikotropt hormon (ACTH)

Kraftig elektrolytförlust, särskilt hypokalemi.

Katekolaminer (t.ex. adrenalin)

Effekten hos katekolaminer kan försvagas, men inte tillräckligt för att det skulle utgöra ett hinder för deras användning.

Icke-depolariserande muskelrelaxantia (t.ex. tubokurarin)

Känsligheten för muskelrelaxantia kan öka.

Litium

Diuretika minskar renalt clearance av litium vilket leder till en hög risk för litiumtoxicitet. Samtidig användning av diuretika och litium rekommenderas inte.

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

Dosjustering av urikosuriska läkemedel kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja koncentrationen av urinsyra i serum. En höjning av probenecid- eller sulfipyrazondosen kan vara nödvändig. Samtidig användning av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner orsakade av allopurinol.

Antikolinerga läkemedel (t.ex. atropin, biperiden)

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp ökar, eftersom matsmältningskanalens motilitet minskar och ventrikeltömningshastigheten fördröjs.

Cytostatika (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider kan minska renalt clearance av cytostatika och potentiära deras myelosuppressiva effekt.

Salicylater

I fall av höga salicylatdoser kan hydroklortiazid förstärka salicylaters toxiska effekt på det centrala nervsystemet.

Metyldopa

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

Ciklosporin

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

Digitalisglykosider

Hypokalemi eller hypomagnesemi orsakade av tiazider kan bidra till uppkomst av digitalisinducerade hjärtarytmier.

Läkemedel som påverkas av störningar i kaliumnivån i serum

Regelbunden uppföljning av kaliumnivåer i serum och EKG rekommenderas när losartan/hydroklortiazid ges tillsammans med läkemedel som påverkas av störningar i kaliumnivån i serum (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika) samt följande läkemedel (inklusive vissa antiarytmika) som orsakar *torsades de pointes* (ventrikulär takykardi), då hypokalemin är den predisponerande faktorn för *torsades 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, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, intravenös erytromycin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, intravenös vinkamin).

Kalciumsalter

Tiaziddiuretika kan öka kalciumkoncentrationen i serum eftersom dess utsöndring minskas. Om kalciumtillskott måste förskrivas till patienten, ska kalciumkoncentrationen i serum följas och kalciumdosen ska justeras enligt det.

Laboratorietestinteraktioner

Eftersom tiazider påverkar metabolismen av kalcium, kan de interagera med paratyreoideafunktionstester (se avsnitt 4.4).

Karbamazepin

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

Joderade kontrastmedel

Om patienten har diuretika-inducerad dehydrering finns en risk för akut njursvikt, särskilt vid höga doser av joderade kontrastmedel. Patienten ska hydreras innan behandling med joderade kontrastmedel ges.

Amfotericin B (parenteral), kortikosteroider, adrenokortikotropt hormon eller laxermedel som stimulerar tarmrörelsen, glycyrrizin (återfinns i lakrits)

Hydroklortiazid kan förvärra störningar i elektrolytbalansen, särskilt hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Användning av angiotensin II-antagonister under den första graviditetstrimestern rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-antagonister under den andra och tredje graviditetstrimestern är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Data från epidemiologiska studier tyder på att exponering för ACE-hämmare under den första graviditetstrimestern ökar risken för fostermisbildningar. Resultaten är ändå inte övertygande, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för risker vid användning av angiotensin II-antagonister, men en likartad risk som vid användning av ACE-hämmare kan förekomma. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska användningen av angiotensin II-antagonist avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för angiotensin II-antagonister under den andra och tredje graviditetstrimestern är skadligt för fostrets utveckling (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, fördröjd skullförbening) och för den nyföddas utveckling (njursvikt samt hypotension och hyperkalemi kan uppkomma) (se avsnitt 5.3).

Om fostret exponerats för angiotensin II-antagonister under den andra och tredje graviditetstrimestern rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktionen och skallen.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister ska följas noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten kring användning av hydroklortiazid under graviditet är begränsad, framförallt under den första graviditetstrimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. På grund av den farmakologiska effekten hos hydroklortiazid kan dess användning under den andra och tredje graviditetstrimestern försvaga den fetoplacentala blodcirkulationen och orsaka biverkningar hos fostret och den nyfödda, såsom ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertension eller havandeskapsförgiftning eftersom det kan minska plasmavolymen och försvaga blodcirkulationen i placentan, utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertension under graviditet, förutom vid sällsynta situationer då ingen annan alternativ behandling kan användas.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom data saknas angående användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter under amning, rekommenderas inte användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter och en behandling, vars säkerhet är bättre känd, ska användas under amning. Detta gäller särskilt amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures, kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter under amning rekommenderas inte. Om Losartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts gällande preparatets påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Vid körning och användning av maskiner ska det ändå tas i beaktande att vid användning av blodtryckssänkande läkemedel kan det tillfälligt förekomma svindel eller sömnhet, speciellt i början av behandlingen eller då dosen höjs.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna har presenterats inom varje frekvensklass i fallande ordning enligt allvarlighetsgrad.

Frekvensen för biverkningarna har definierats enligt följande:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

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

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

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

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

I kliniska prövningar med kombinationen losartankaliumsalt-hydroklortiazid observerades inga biverkningar som var karakteristiska för denna kombination. Biverkningarna var samma som tidigare observerats med losartankaliumsalt och/eller hydroklortiazid.

I kontrollerade kliniska prövningar med patienter med essentiell hypertension var svindel den enda biverkningen som rapporterades som substansrelaterad och med högre incidens hos dem som fick losartan-hydroklortiazid än hos dem som fick placebo, och som uppträdde hos minst 1 % av patienterna.

Efter introduktionen på marknaden har dessutom följande biverkningar rapporterats:

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit

Undersökningar

Sällsynta: hyperkalemi, förhöjda ALAT-värden

De biverkningar som har observerats med de enskilda komponenterna och vilka kan vara potentiella

biverkningar med losartan kalium/hydroklortiazid är följande:

Losartan

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

Blodet och lymfsystemet

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

Ingen känd frekvens: trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: överkänslighet: anafylaktiska reaktioner, angioödem inkluderande svullnad av larynx och glottis orsakande luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga. Vissa av dessa patienter hade tidigare haft angioödem vid behandling med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: aptitlöshet, gikt

Psykiska störningar

Vanliga: sömnlöshet

Mindre vanliga: ångest, ångestsyndrom, paniksyndrom, konfusion, depression, onormala drömmar, sömnstörningar, sömnighet, nedsatt minnesförmåga

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel

Mindre vanliga: nervositet, parestesier, perifer neuropati, tremor, migrän, synkope

Ingen känd frekvens: dysgeusi

Ögon

Mindre vanliga: dimsyn, brännande/svidande känsla i ögat, konjunktivit, nedsatt synskärpa

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: svindel (vertigo), tinnitus

Hjärtat

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinuit, bihålebesvär

Mindre vanliga: obehagskänsla i svalg, faryngit, laryngit, dyspné, bronkit, epistaxis, rinit, lungkongestion.

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärta, illamående, diarré, dyspepsi

Mindre vanliga: förstoppning, tandvärk, muntorrhet, gasbesvär, gastrit, kräkningar, svårbehandlad förstoppning

Ingen känd frekvens: pankreatit

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: avvikelser i leverfunktionen

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: håravfall, dermatit, torr hud, erytem, rodnad, ljuskänslighet, klåda, utslag, urtikaria, svettning

Blodkärl

Mindre vanliga: vaskulit

Ingen känd frekvens: dosberoende ortostatiska effekter

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelkramp, ryggsmärta, bensmärta, myalgi

Mindre vanliga: armsmärta, ledsvullnad, knäsmärta, muskuloskeletalsmärta, axelsmärta, stelhet, artralgi, artrit, höftsmärta, fibromyalgi, muskelsvaghet

Ingen känd frekvens: rabdomyolys

Njurar och urinvägar

Vanliga: nedsatt njurfunktion, njursvikt

Mindre vanliga: nokturi, frekvent urineringsbehov, urinvägsinfektion

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: minskad sexualdrift, erektil dysfunktion/impotens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, trötthet, bröstsmärta

Mindre vanliga: ansiktssvullnad, ödem, feber

Ingen känd frekvens: influensaliknande symtom, sjukdomskänsla

Undersökningar

Vanliga: hyperkalemi, liten sänkning i hematokritnivån och hemoglobinvärden, hypoglykemi

Mindre vanliga: liten höjning av urea- och kreatinivärden i serum

Mycket sällsynta: förhöjda värden för leverenzymerna och bilirubin

Ingen känd frekvens: hyponatremi

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: sömnlöshet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk

Ögon

Mindre vanliga: övergående dimsyn, xantopsi

Ingen känd frekvens: koroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom

Blodkärl

Mindre vanliga: nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: respiratorisk distress inkluderande pneumonit och lungödem

Mycket sällsynta: akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: sialadenit, spasmer, magirritation, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: ikterus (intrahepatisk kolestas), pankreatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: ljuskänslighet, urtikaria, toxisk epidermal nekrolys

Ingen känd frekvens: kutan lupus erythematosus

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelkramper

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: glukosuri, interstitiell nefrit, funktionsstörning i njurar, njursvikt

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: feber, yrsel

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik information om behandling av överdosering med Losartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter. Behandlingen är symtomatisk och stödjer vitala funktioner. Behandlingen med Losartan/Hydrochlorothiazide Orion ska avbrytas och patienten ska observeras noga. Möjliga åtgärder omfattar framkallning av kräkning om läkemedlet intagits nyligen, samt korrigerande av vätskebrist, störningar i elektrolytbalans, leverkoma och hypotension med sedvanliga metoder.

Losartan

Data avseende överdosering hos människa är begränsad. De troligaste symtomen på överdosering är hypotension och takykardi. Parasymptatisk stimulering (stimulering av vagusnerven) kan orsaka bradykardi. Om symtomatisk hypotension uppkommer ska symtomatisk behandling inledas.

Varken losartan eller dess aktiva metabolit kan elimineras med hemodialys.

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering beror på elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och uttorkning på grund av kraftig diures. Hypokalemi kan öka hjärtarytmier hos patienter med digitalisbehandling.

Hittills har det inte fastställts i vilken grad hydroklortiazid elimineras från blodet med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Losartan-hydroklortiazid

Komponenterna i Losartan/Hydrochlorothiazide Orion har visats ha en additiv effekt på blodtryckssänkningen dvs sänker blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig. Denna effekt är troligen ett resultat av komplementära effekter av de båda komponenterna. Som ett resultat av dess diuretiska effekt ökar hydroklortiazid plasma-renin aktiviteten och aldosteron sekretionen, minskar S-kalium och ökar angiotensin II-nivåerna. Losartan hämmar alla fysiologiskt relevanta effekter av angiotensin II och kan via hämning av aldosteron bidra till minskning av den kaliumförlust som är förenad med hydroklortiazid.

Losartan har visats ge en svag och övergående ökning av utsöndringen av urinsyra. Hydroklortiazid har visats ge en modest ökning av urinsyranivåerna. Kombinationen losartan/hydroklortiazid bidrar till att minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

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

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

Losartan

Losartan är en syntetisk peroral angiotensin II-receptor (receptortyp AT₁) antagonist. Angiotensin II, en kraftig vasokonstriktor, är det viktigaste aktiva hormonet i renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertension. Angiotensin II binder till AT₁-receptorer som förekommer i flera vävnader (t.ex. i vaskulär glatt muskulatur, binjurar, njurar och hjärta) och startar flera viktiga biologiska effekter, såsom vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation av glatt muskulatur. Losartan blockerar selektivt AT₁-receptorer. *In vitro* och *in vivo* blockerar losartan och dess farmakologiskt aktiva karboxylsyrametabolit E-3174 alla fysiologiskt betydande effekter av angiotensin II, oberoende av ursprung eller syntesväg.

Losartan har ingen agonistaktivitet och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för reglering av hjärt-kärlfunktionen. Losartan hämmar inte heller funktionen av ACE (kininas II) enzymet, som bryter ner bradykinin. Potentiering av bradykininmedierade biverkningar förekommer därmed inte.

Farmakodynamisk effekt

Vid användning av losartan försvinner angiotensin II:s negativa återkoppling av reninfrisättning och reninaktiviteten i plasma (PRA) förstärks. Förstärkning av reninaktiviteten i plasma leder till en ökad koncentration av angiotensin II i plasma. Trots dessa effekter bibehålls den blodtryckssänkande effekten och den reducerande effekten på plasmakoncentration av aldosteron, vilket tyder på en effektiv angiotensin II-receptorblockad. Inom 3 dagar efter utsättande av losartanbehandling, återgick reninaktiviteten i plasma och angiotensin II-koncentrationen till deras utgångsvärden.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Hos hypertensiva patienter med icke-diabetisk proteinuri, ger behandling med losartan en signifikant minskning av proteinuri samt utsöndring av albumin och IgG i urinen. Den glomerulära filtrationen förblir oförändrad och filtrationsfraktionen minskar under losartanbehandlingen. Losartan ger vanligtvis minskade urinsyrakoncentrationer i serum (vanligen < 0,4 mg/dl) och denna effekt kvarstår vid långvarig behandling.

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

Hos patienter med vänsterkammarsvikt 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 på motsvarande sätt minskning av den cirkulerande koncentrationen av aldosteron och noradrenalin i blodet. Förekomsten av hypotension var dosberoende hos dessa hjärtsviktpatienter.

Hypertensionstudier

I kontrollerade kliniska studier har behandling med losartan en gång per dag hos patienter med lindrig eller måttlig essentiell hypertension visat statistiskt signifikant sänkning i systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätningar av blodtrycket 24 timmar och 5–6 timmar efter dosering visade att den blodtryckssänkande effekten och den naturliga dygnsrytmen kvarstod under hela dygnet. Blodtryckssänkning vid slutet av dosintervallet var 70–80 % av den effekt som sågs 5–6 timmar efter dosering.

Utsättning av losartanbehandling hos hypertensiva patienter ledde inte till en hastig blodtrycksstegring (rebound). Trots en betydande sänkning av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydande effekter på hjärtfrekvensen.

Effekten av losartan är likvärdig hos män och kvinnor samt hos både under och över 65-åriga hypertensiva patienter.

LIFE-studien

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension)-studien var en randomiserad, trippelblind studie där losartan jämfördes med aktiv kontroll. I studien deltog 9 193

hypertensiva patienter i åldern 55–80 år med vänsterkammerhypertrofi konstaterad med EKG. Patienterna randomiserades till losartan 50 mg/dygn eller atenolol 50 mg/dygn. Om målblodtrycket (< 140/90 mmHg) inte uppnåddes, tillades först hydroklortiazid (12,5 mg) till behandlingen varefter losartan- eller atenoldosen vid behov höjdes till 100 mg/dygn. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller betablockare, lades till vid behov för att uppnå målblodtrycket.

Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4,8 år.

Det primära effektmåttet var sammansatt kardiovaskulär morbiditet och mortalitet definierat enligt en minskning av den sammansatta incidensen för följande händelser: dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant och lika mycket i de båda grupperna. Jämfört med behandlingen med atenolol, sänkte losartanbehandlingen risken för det sammansatta primära effektmåttet med 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77–0,98). Detta berodde huvudsakligen på en reduktion i strokeincidensen. Losartanbehandlingen sänkte risken för stroke med 25 % ($p = 0,001$, 95 % konfidensintervall 0,63–0,89) jämfört med atenolol. Gällande antal kardiovaskulära dödsfall och hjärtinfarkt skiljde sig inte behandlingsgrupperna signifikant från varandra.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

I två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes samtidig användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET-studien genomfördes med patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes samt hade tecken på målorganskada. I VA NEPHRON-D-studien hade patienterna typ 2-diabetes och diabetisk nefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotension observerades jämfört med monoterapi. Dessa resultat är även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare, då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra.

Därför ska patienter med diabetisk nefropati inte använda ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare samtidigt.

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 ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare hos patienter som både har typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller båda. Studien avslutades i förtid på grund av en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och njursvikt) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Hydroklortiazid

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

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

Icke-melanom hudcancer: Baserat på uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcellscancer och 8 629 fall av skivepitelcancer matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Användning av höga doser av hydroklortiazid ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % konfidensintervall: 1,23–1,35) för basalcellscancer och 3,98 (95 % konfidensintervall: 3,68–4,31) för skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både basalcellscancer och skivepitelcancer. En annan studie visade ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % konfidensintervall: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för höga doser ($\sim 25\,000$ mg) och till 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 peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår förstapassagemetabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgängligheten för losartantabletter är cirka 33 %. Den genomsnittliga maximala koncentrationen av losartan uppnås inom en timme och för dess aktiva metabolit inom 3–4 timmar. Mat har inte konstaterats påverka läkemedelssubstansens plasmakoncentration kliniskt signifikant, då läkemedlet ges tillsammans med standardmåltider.

Distribution

Losartan

Både losartan och dess aktiva metabolit binder åtminstone 99-procentigt till plasmaproteiner, i huvudsak till albumin. Distributionsvolymen av losartan är 34 liter. Enligt studier på råttor passerar losartan blod-hjärnbarriären svagt, om alls.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid passerar placentan, men inte blod-hjärnbarriären och det utsöndras i modersmjölk.

Metabolism

Losartan

Cirka 14 % av intravenös eller peroral losartandos omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter en peroral och intravenös tillförsel av ^{14}C -märkt losartankaliumdos, anses den påträffade radioaktiviteten i plasma huvudsakligen bero på losartan och dess aktiva metabolit. Hos cirka 1 % av undersökta personer har losartan observerats omvandlas till den aktiva metaboliten endast i små mängder.

Utöver den aktiva metaboliten, bildas inaktiva metaboliter, varav två är huvudmetaboliter som bildas genom hydroxylering av butylsidokedjan och en mindre förekommande N-2-tetrazolglukuronidmetabolit.

Eliminering

Losartan

Clearance i plasma för losartan är cirka 600 ml/min och för dess aktiva metabolit cirka 50 ml/min. Renalt clearance för losartan är cirka 74 ml/min och för dess aktiva metabolit cirka 26 ml/min. Av peroral losartandos utsöndras cirka 4 % oförändrat i urinen och cirka 6 % som den aktiva metaboliten. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering ändå upp till losartandoser på 200 mg.

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

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

Hydroklortiazid

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

Farmakokinetiska egenskaper hos patienter

Losartan-hydroklortiazid

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

Losartan

Hos patienter med mild eller måttlig alkoholinducerad levercirros var plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga frivilliga män.

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

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa (om ökad risk för icke-melanom hudcancer i samband med användning av hydroklortiazid, se avsnitt 4.4 och 5.1). Den toxiska potentialen för kombinationen av oral losartan och hydroklortiazid utvärderades i kroniska toxicitetsstudier som pågick i högst 6 månader med råttor och hundar. I dessa studier med denna läkemedelskombination berodde de observerade förändringarna främst på losartan. Administreringen av kombinationen losartan och hydroklortiazid orsakade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av serumreakvivehalten, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner i slemhinnan, sår, erosion, blödningar). Man såg inga tecken på teratogenicitet hos råttor eller kanin som behandlades med kombinationen losartan och hydroklortiazid. Foster toxicitet observerades hos råttor, vilket visades genom en lätt ökad förekomst av extra revben hos F₁-generationen, då honorna behandlades före och under hela dräktigheten. Såsom vid losartanstudierna observerades fetala- och neonatala biverkningar, även njurtoxicitet och fosterdöd, då dräktiga råttor behandlades med kombinationen losartan och hydroklortiazid under sen dräktighet och/eller under laktationen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin

Laktos

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (6 cps)

Hydroxypropylcellulosa

Titandioxid (E 171)

Spectracol-kinolingult LK (E 104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC/LDPE/PVdC-aluminiumblisterförpackning: Förvaras vid högst 25 °C.

OPA/A/PVC-aluminiumblisterförpackning: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/LDPE/PVdC-aluminiumblisterförpackning eller OPA/A/PVC-aluminiumblisterförpackning.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 50 mg/12,5 mg: förpackningsstorlekar 28 och 98 filmdragerade tabletter.

Losartan/Hydrochlorothiazide Orion 100 mg/25 mg: förpackningsstorlekar 28 och 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg/12,5 mg: 24543

100 mg/25 mg: 24544

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.10.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 28.10.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.10.2023