

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 79,0 mg laktoosia (monohydraattina).

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 157,9 mg laktoosia (monohydraattina).

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 157,9 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg tabletti: pyöreä, tummankeltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 8 mm.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/12,5 mg tabletti: pyöreä, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 10,5 mm ja jonka toisella pinnalla on kohopainatuksena ”L”.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg tabletti: pyöreä, vaaleankeltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 10,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Losartaania ja hydroklooritiatsidia ei käytetä hoidon aloitukseen, vaan sitä käytetään potilaille, joiden verenpaine ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään losartaanikaliumilla tai hydroklooritiatsidilla.

Annoksen sovittamiseen suositellaan käytettäväksi valmisteen aineosia (losartaania ja hydroklooritiatsidia) erikseen.

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

Tavallinen ylläpitoannos Losartan/Hydrochlorothiazide Stada -valmistetta on yksi Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg -tabletti (50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia) kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa yhteen Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg tablettiin (100 mg losartaanikaliumia ja 25 mg hydroklooritiatsidia) kerran vuorokaudessa potilailla, joilla Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg ei saa aikaan riittävää vastetta. Enimmäisannos on yksi Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kolmen tai neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/12,5 mg tabletti (100 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia) on saatavana potilaille, joilla annosta on suurennettu 100 mg:aan losartaanikaliumia ja jotka tarvitsevat tehokkaamman verenpaineen laskun.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat

Alkuannoksen pienentäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ts. kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmätablettien käyttöä hemodialyysipotilaille ei suositella. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmätabletteja ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ts. kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Käyttö potilaille, joilla suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt

Neste- ja/tai suolavajaus on korjattava ennen losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmätablettien antamista.

Käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta

Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmätablettien käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Käyttö iäkkäille

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen iäkkäille.

Pediatriset potilaat

Käyttö lapsille ja nuorille (< 18-vuotiaille)

Kokemusta ei ole valmisteen käytöstä lapsille ja nuorille. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmistetta ei tämän takia pidä käyttää lapsille ja nuorille.

Antotapa

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

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada -tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kera.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, sulfonamidijohdoksille (kuten hydroklooritiatsidille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hoitoresistentti hypokalemia tai hyperkalsemia

- Vaikea maksan vajaatoiminta; kolestaasi ja sappitiehtauma
- Vaikeahoitoinen hyponatremia
- Oireinen hyperurikemia/kihti
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (ts. kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Anuria
- Losartan/Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireenia 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

Potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta), tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.8).

Hypotensio ja pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus

Oireista hypotensiota voi esiintyä varsinkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on hypovolemia ja/tai suolavajaus tehokkaan nesteentoiston, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat tulee korjata ennen losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmätablettien antamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Elektrolyyttihäiriöt

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ja ne tulee korjata. Plasman kaliumpitoisuutta ja kreatiniinipuhdistumaa tulee tämän takia seurata tarkasti, varsinkin potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien ja kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien muiden lääkkeiden (esim. trimetopriimia sisältävien valmisteiden) samanaikaista käyttöä losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen mukaan plasman losartaanipitoisuus on merkittävästi suurentunut maksakirroosipotilailla, joten losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin todettu lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kokemusta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden losartaanihoidosta ei ole. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmistetta ei tämän vuoksi pidä käyttää potilailla, joilla on vaikeasteinen 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 (varsinkin potilailla, joiden munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmästä, kuten potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai munuaisten toimintahäiriötä).

Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käytön yhteydessä veren urean ja seerumin kreatiniinin pitoisuuden suurenemista on raportoitu potilailla, joilla on molemminpuolinen tai ainoan munuaisten munuaisvaltimoahtauma. Nämä muutokset munuaisten toiminnassa voivat korjaantua hoidon lopettamisen jälkeen. Losartaania on annettava varoen molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan toimivan munuaisten valtimon ahtaumaa sairastaville.

Munuaisensiirto

Kokemusta ei ole valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisen siirto.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista aldosteronismia sairastavilla potilailla ei yleensä saada vastetta verenpainelääkkeillä, jotka vaikuttavat estävästi reniini-angiotensiinijärjestelmään. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmätablettien käyttöä ei tämän vuoksi suositella.

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden käytön yhteydessä verenpaineen liiallinen lasku iskeemistä sydän- ja verisuonitautia ja aivoverisuonisairautta sairastavilla potilailla voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Sydämen vajaatoiminta

Kuten muidenkin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden käytön yhteydessä on olemassa vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan riski, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös heikentynyt munuaistoiminta.

Aorta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muidenkin verisuonia laajentavien lääkkeiden käytön yhteydessä on noudatettava erityistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aorta- tai mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Etniset erot

Kuten ACE:n estäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaanin ja muiden angiotensiiniantagonistien verenpainetta alentava vaikutus on mustaihoisilla todennäköisesti heikompi kuin muilla etnisillä ryhmillä. Tämä saattaa johtua siitä, että mustaihoisilla verenpainepotilailla esiintyy useammin matalia reniiniaktiivisuuksia.

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).

Reniiini-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 häiriöt

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 suurenemista. Huomattava hyperkalsemia saattaa olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi esiintyä veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien suurenemista.

Joillakin potilailla tiatsidihoito saattaa edistää hyperurikemian ja/tai kihdin ilmaantumista. Koska losartaani vähentää virtsahapon määrää, losartaani yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa vähentää diureettien aiheuttamaa hyperurikemiaa.

Silmäsairaudet

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 akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu, ja ne ilmaantuvat yleensä tuntien–viikkojen kuluessa lääkityksen aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijainen hoito on lääkityksen lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

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. Puhkeamisvaiheen oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Losartan/Hydrochlorothiazide Stada -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 tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, koska se saattaa aiheuttaa intrahepaattisen kolestaasin ja koska neste- tai elektrolyyttitasapainon pienet muutokset voivat aiheuttaa maksakooman.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

Hydroklooritiatsidia käyttävillä potilailla on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (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. Myös niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypin ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Muut

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

Apuaine

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Losartaani

Rifampisiin 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 diureettien (esim. spironolaktonin, triamterenin, amiloridin), kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolakorvikkeiden tai seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien muiden lääkkeiden (esim. trimetopriimia 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 salpaajia 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 ja tulehduskipulääkkeiden käyttö voi suurentaa munuaisten toimintahäiriöiden pahenemisen vaaraa, kuten mahdollisen akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaaraa, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta etenkin, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikkoa. Tätä lääkeyhdistelmää on annettava varoen etenkin iäkkäille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin.

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

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan),

suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

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

Greippimehu sisältää aineosia, jotka estävät CYP450-entsyymejä ja saattavat pienentää losartaanin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, mikä saattaa heikentää terapeuttista vaikutusta. Greippimehun nauttimista on vältettävä losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmätablettien käytön aikana.

Hydroklooritiatsidi

Seuraavilla lääkeaineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa samanaikaisesti käytettynä:

Alkoholi, barbituraatit, huumaavat aineet ja masennuslääkkeet
Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

Diabeteslääkkeet (oraaliset valmisteet ja insuliini)
Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosin sietoon. Diabeteslääkkeen annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia on annettava varoen, koska hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen munuaisten toimintahäiriö aiheuttaa maitohappoasidoosin vaaran.

Muut verenpainelääkkeet
Additiivinen vaikutus.

Kolestyramiini ja kolestipoli
Anioninvaihtohartsit huonontavat hydroklooritiatsidin imeytymistä. Kolestyramiinin ja kolestipolin kerta-annokset sitovat hydroklooritiatsidia 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, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)
Urikosuuristen lääkevalmisteiden annosta voi olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin 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 pienenee.

Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

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

Salisylaattit

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa suurten salisylaattiannosten yhteydessä salisylaattien toksisia vaikutuksia keskushermostoon.

Metyylidopa

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

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito saattaa suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden vaaraa.

Digitalisglykosidit

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

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

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

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

Kalsiumsuolat

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

Vaikutukset laboratoriokeisiin

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

Karbamatsepiini

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

Jodia sisältävät varjoaineet

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

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

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyytitasapainon häiriöitä, etenkin hypokalemiaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

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

On olemassa epidemiologista näyttöä epämuodostumariskistä, kun sikiö altistuu ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, mutta näyttö ei ole ollut vakuuttavaa. Pientä riskin suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole kontrolloitujen 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 aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien 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 salpaajahoidolle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaa fetaalista toksisuutta (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja neonataalista toksisuutta (munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen 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 tarkoin hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

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

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää sikiön ja istukan välistä verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

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

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen hypertension 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 Stada -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Losartan/Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen käyttöä ei suositella. Imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuusprofiili tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Suurina annoksina käytetyt tiatsidit, jotka aiheuttavat voimakasta diureesia, voivat estää rintamaidon muodostumista.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että verenpainelääkkeiden käyttö voi toisinaan aiheuttaa huimausta tai uneliaisuutta, varsinkin hoitoa aloitettaessa tai annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja kussakin yleisyysluokassa 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 huimaus oli ainoa lääkkitykseen liittyväenä raportoitu haittavaikutus, jonka ilmaantuvuus oli losartaani-hydroklooritiatsidiyhdistelmällä suurempi kuin lumelääkkeellä 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

Tuntematon: trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: yliherkkyys: anafylaktiset reaktiot, angioedeema, johon liittyy hengitysteiden

tukkeutumista aiheuttava kurkunpään ja äänielimen 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 ravitsemus

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, näöntarkkuuden 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)

Verisuonisto

Melko harvinainen: verisuonitulehdus

Tunteaton: annosriippuvaiset ortostaattiset vaikutukset

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: yskä, ylempien hengitysteiden infektiot, nenän tukkoisuus, sinuiitti, sinussairaus

Melko harvinainen: epämiellyttävä tunne nielussa, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus, hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, nenäverenvuoto, nuha, hengityselinten kongestio

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt

Melko harvinainen: ummetus, hammaskipu, suun kuivuminen, ilmavaivat, gastriitti, oksentelu, vaikea ummetus

Tunteaton: haimatulehdus

Maksa ja sappi

Tunteaton: maksan toiminnan poikkeavuudet

Iho ja ihonalainen kudokset

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

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: rabdomyolyyysi

Munuaiset ja virtsatiet

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 sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)

Tuntematon: Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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, mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema
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 kudokset

Melko harvinainen: valoherkkyys, nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Tuntematon: ihon punahukka

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatie

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: kuume, huimaus.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa erityisiä tietoja. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Losartan/Hydrochlorothiazide Stada -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. Yliannostuksen todennäköisimpiä oireita ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi esiintyä parasympaattisen hermoston (vagaalisen) stimulaation seurauksena. Jos oireista hypotensiota ilmaantuu, potilaalle on aloitettava oireenmukainen hoito.

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Hydroklooritiatsidi

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losartaani-hydroklooritiatsidihdistelmän aineosilla on osoitettu olevan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus. Yhdistelmävalmisteella aikaansaatu verenpaineen lasku on suurempi kuin kummallakaan aineosalla erikseen. Tämän katsotaan johtuvan aineosien toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista. Diureettisen vaikutuksensa johdosta hydroklooritiatsidi lisää plasman reniiniaktiivisuutta, aldosteronin eritystä ja angiotensiini II:n pitoisuutta sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Losartaani estää angiotensiini II:n kaikki fysiologisesti merkittävät vaikutukset ja inhiboimalla aldosteronia se mahdollisesti vähentää diureetin aiheuttamaa kaliuminmenetystä. Losartaanilla on osoitettu olevan lievä ja lyhytkestoinen urikosuurinen vaikutus. Hydroklooritiatsidin on osoitettu suurentavan jonkin verran veren virtsahappopitoisuutta. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito näyttää lieventävän diureetin aiheuttamaa hyperurikemiaa.

Losartaani-hydroklooritiatsidihdistelmän verenpainetta alentava vaikutus pysyy yllä läpi vuorokauden. Vähintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Vaikka verenpaine aleni merkittävästi, losartaani-hydroklooritiatsidihdistelmällä ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sydämen sykkeeseen. Kliinisissä tutkimuksissa 12 viikon losartaani 50 mg/hydroklooritiatsidi 12,5 mg -hoito alensi istuma-asennossa ennen seuraavaa annosta mitattua diastolista verenpainetta enimmillään keskimäärin 13,2 mmHg. Losartaani-hydroklooritiatsidihdistelmä alentaa verenpainetta sekä miehillä että naisilla, sekä mustaihoisilla että muilla kuin mustaihoisilla ja sekä nuoremmilla (alle 65-vuotiailla) että vanhemmilla (vähintään 65-vuotiailla) potilailla, ja verenpainetta alentava vaikutus todetaan kaikilla hypertension vaikeusasteilla.

Losartaani

Losartaani on suun kautta otettava synteettinen 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 synteetisireitistä riippumatta.

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

Losartaania käytettäessä reniinin eritykseen kohdistuva 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 vaikutus ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus säilyvät, mikä

on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorien salpauksesta. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle 3 vuorokauden kuluessa losartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

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

Yskän ilmaantuvuutta losartaanihoitoa saaneilla verrattuna ACE:n estäjiä saaneisiin potilaisiin erityisesti selvittävässä tutkimuksessa losartaania tai hydroklooritiatsidia saaneiden potilaiden raportoiman yskän ilmaantuvuus oli samankaltainen ja merkitsevästi vähäisempi kuin ACE:n estäjiä saaneilla potilailla. Lisäksi 4 131 potilaalla tehtyjen 16 kaksoissokkoutetun kliinisen tutkimuksen kokonaisanalyysissä spontaanisti raportoidun yskän ilmaantuvuus oli losartaanihoitoa saaneilla samankaltainen (3,1 %) kuin lumelääkettä saaneilla (2,6 %) tai hydroklooritiatsidia saaneilla (4,1 %), kun taas ACE:n estäjiä saaneilla ilmaantuvuus oli 8,8 %.

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

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

Vasemman kammion vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 25 mg:n ja 50 mg:n losartaaniannokset saivat aikaan positiivisia hemodynaamisia ja neurohormonaalisia vaikutuksia, jotka näkyivät sydämen minuutti-indeksin suurenemisena ja keuhkokapillaarien kiilapaineen, systeemivierennin vastuksen, keskimääräisen systeemivierennin ja sydämen lyöntitiheyden pienenemisenä sekä vastaavasti verenkierrossa esiintyvien aldosteroni- ja noradrenaliinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypotension esiintyvyys oli annoksesta riippuva.

Hypertensiotutkimukset

Lievää tai keskivaikeaa essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla 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 kolmoissokkoututkimus, 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 kerran vuorokaudessa tai atenololia 50 mg kerran vuorokaudessa. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenololiannos suurennettiin tarvittaessa annokseen 100 mg kerran vuorokaudessa. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä kuin

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) kaksoisesto

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputuloksiin 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 tyypin 2 diabetes ja sen lisäksi joko krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus tai nämä molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, ja haittatapahtumia sekä vakavia haittatapahtumia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten toimintahäiriö) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Hydroklooritiatsidi

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

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, joille kaltaistettiin 1 430 833 väestöverrokkia (tyvisolusyöpä) ja 172 462 väestöverrokkia (okasolusyöpä). 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 huulisyöpätapaukselle kaltaistettiin 63 067 väestöverrokkia 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Losartaani

Suun kautta annettu losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanitablettien 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 losartaanipitoisuuteen, 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 veri-aivoestettä, ja sitä erittyy äidinmaitoon.

Biotransformaatio

Losartaani

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

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

Eliminaatio

Losartaani

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

Kun losartaani annetaan suun kautta, losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet pienenevät polyeksponentiaalisesti siten, että losartaanin terminaalinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja aktiivisen metaboliitin noin 6–9 tuntia. Kun losartaania annetaan 100 mg kerran vuorokaudessa, plasmassa ei kerry merkittävästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

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

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu, 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.

Potilaiden ominaisuudet

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet hypertensiivisten iäkkäiden plasmassa eivät poikkea merkittävästi pitoisuuksista nuorilla hypertensiivisillä potilailla. Eroa ei ole myöskään hydroklooritiatsidin imeytymisessä.

Losartaani

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

Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että japanilaisten ja muiden kuin japanilaisten terveiden mieshenkilöiden losartaanin AUC-arvoissa ei ole eroja. Karboksyylihappometaboliitin (E-3174) AUC-arvoissa näyttää 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

Yleistä farmakologiaa, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Suun kautta annetun losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta arvioitiin kroonista toksisuutta koskevista enintään kuuden kuukauden ajan kestäneissä tutkimuksissa rotilla ja koirilla. Tällä lääkeyhdistelmällä näissä tutkimuksissa havaitut muutokset aiheutuivat lähinnä losartaanista. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän antaminen aiheutti veren punasolumuuttujien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä ja seerumin ureatyyppipitoisuuden suurenemista, sydämen painon pienenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja).

Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla rotilla tai kaneilla ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta. Rotilla havaittiin sikiötoksisuutta, minkä osoituksena oli ylimääräisten kylkiluiden esiintyvyyden vähäinen lisääntyminen F₁-sukupolvella, kun naaraat olivat saaneet hoitoa ennen tiineyttä ja koko tiineyden ajan. Kuten losartaanitutkimuksissa, sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia, myös munuaistoksisuutta ja sikiökuolemia, havaittiin, kun tiineille rotille annettiin losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tiineyden loppuvaiheessa ja/tai laktaation aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiidin:

mikrokiteinen selluloosa (E460a)
esigelatinoitu maissitärkkelys
laktoosimonohydraatti
magnesiumstearaatti (E572)

Tabletin päällyste (50 mg/12,5 mg):

hypromelloosi (E464)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)
keltainen rautaoksidi (E172)

Tabletin päällyste (100 mg/12,5 mg):

hypromelloosi (E464)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)

Tabletin päällyste (100 mg/25 mg):

hypromelloosi (E464)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)
keltainen rautaoksidi (E172)
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg
PVC/PE/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 10, 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia, tai perforoidut yksittäispakatut PVC/PE/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/12,5 mg
PVC/PE/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 28, 30, 56, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia, tai perforoidut yksittäispakatut PVC/PE/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg
PVC/PE/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 28, 30, 56, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia, tai perforoidut yksittäispakatut PVC/PE/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg/12,5 mg: 39800
100 mg/12,5 mg: 39802
100 mg/25 mg: 39803

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 79,0 mg laktos (som monohydrat).

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 157,9 mg laktos (som monohydrat).

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartankalium och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 157,9 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg tablett: Rund, mörkgul filmdragerad tablett med en diameter på cirka 8 mm.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/12,5 mg tablett: Rund, vit filmdragerad tablett med en diameter på cirka 10,5 mm, med ena sidan märkt med "L".

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg tablett: Rund, ljusgul filmdragerad tablett med en diameter på cirka 10,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Hypertoni

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

otillräcklig blodtrycks kontroll vid behandling med losartankalium eller hydroklortiazid i monoterapi.

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

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

Vanlig underhållsdos av Losartan/Hydrochlorothiazide Stada är en tablett

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg (losartankalium 50 mg/ hydroklortiazid 12,5 mg) en gång dagligen. För de patienter som inte svarar tillräckligt på Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg kan dosen ökas till en tablett på Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg (losartankalium 100 mg/hydroklortiazid 25 mg) en gång dagligen. Den maximala dosen är en tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg en gång dagligen. Blodtryckssänkande effekt uppnås vanligen inom 3 till 4 veckor efter påbörjad behandling. Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/12,5 mg (losartankalium 100 mg/hydroklortiazid 12,5 mg) finns tillgänglig för de patienter som titrerats upp till 100 mg losartankalium men som behöver ytterligare blodtrycks kontroll.

Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

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

Patienter med minskad blodvolym

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

Pediatrik population

Barn och ungdomar (<18 år)

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

Administreringssätt

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

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

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot de aktiva substanserna, sulfonamidderivat (som hydroklortiazid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- terapiresistent hypokalemi eller hyperkalcemi
- kraftigt nedsatt leverfunktion; gallstas och gallvägsobstruktion
- refraktär hyponatremi
- symtomatisk hyperurikemi/gikt
- andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- kraftigt nedsatt njurfunktion (dvs kreatininclearance <30 ml/min)

- anuri
- samtidig användning av Losartan/Hydrochlorothiazide Stada och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Losartan

Angioödem

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

Hypotoni och minskad blodvolym

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

Elektrolytrubbningar

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökning av S-urea och S-kreatinin rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla vid utsättande av behandlingen. Losartan ska användas med försiktighet hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Behandling med losartan/hydroklortiazid tabletter rekommenderas därför inte.

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

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

Hjärtsvikt

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

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Etniska skillnader

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

Graviditet

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

Hydroklortiazid

Hypotoni och elektrolyt-/vätskerubbning

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

Metabola och endokrina effekter

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

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

Tiazider kan vara förenade med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden.

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

Ögonsjukdomar

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

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

Akut respiratorisk toxicitet

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Icke-melanom hudcancer

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

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

Övrigt

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

Hjälpämne

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Losartan

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

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II-systemet eller dess effekter, kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t.ex. spironolakton, triamteren och amilorid), kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum (t.ex. läkemedel som innehåller trimetoprim), medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig behandling rekommenderas inte. Liksom för andra läkemedel som påverkar utsöndringen av natrium, kan utsöndringen av litium reduceras. Vid samtidig behandling med litiumsalt och angiotensin II-antagonister ska därför litiumnivån i serum följas noggrant.

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

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

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

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

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

Hydroklortiazid

Följande läkemedel kan interagera med tiaziddiuretika om de ges samtidigt:

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

Antidiabetika (perorala och insulin)

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

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Additiv effekt.

Kolestyramin och kolestipolhartser

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

Kortikosteroider, ACTH

Förstärker elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Pressoraminer (t.ex. adrenalin)

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

Icke-polariserande muskelrelaxantia (t.ex. tubocurarin)

Svaret på muskelrelaxantia kan möjligen öka.

Litium

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

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

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

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden)

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

Cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat)

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

Salicylater

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

Metyldopa

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

Cyklosporin

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

Digitalisglykosider

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

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden uppföljning av serumkalium och EKG rekommenderas när losartan/hydroklortiazid ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i kaliumnivån i serum (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel (inkluderar vissa antiarytmika) som kan leda

till torsade de pointes (ventrikulär takykardi), där hypokalemi är en predisponerande faktor för torsade de pointes:

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

Kalciumsalter

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

Läkemedel/laboratorietest interaktioner

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

Karbamazepin

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk uppföljning krävs.

Joderat kontrastmedel

I fall av diuretika-inducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid höga doser av joderat kontrastmedel. Patienten ska rehydreras innan behandling.

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

Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

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

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

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

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

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

Hydroklortiazid:

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

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

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

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

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av Losartan/ Hydrochlorothiazide Stada under amning finns tillgänglig rekommenderas inte Losartan/ Hydrochlorothiazide Stada utan alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid 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 Stada under amning rekommenderas inte. Om Losartan/ Hydrochlorothiazide Stada används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande indelning:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

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

Utöver dessa biverkningar har följande ytterligare biverkningar rapporterats efter godkännandet:

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit.

Undersökningar

Sällsynta: hyperkalemi, stegring av S-ALAT.

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

Losartan:

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

Blodet och lymfsystemet

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

Ingen känd frekvens: trombocytopeni.

Immunsystemet

Sällsynta: överkänslighet: anafylaktisk reaktion, angioödem, inkluderande svullnad av larynx och glottis orsakande luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (vissa av patienterna som upplevde angioödem hade tidigare haft denna biverkning vid behandling med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare).

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: anorexi, gikt.

Psykiska störningar

Vanliga: insomnia

Mindre vanliga: ångslan, ångestsyndrom, paniksyndrom, förvirring, depression, förändrat drömmönster, sömnstörningar, somnolens, 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/stickande känsla i ögat, konjunktivit, minskad synskärpa.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: vertigo, tinnitus.

Hjärtat

Mindre vanliga: hypotoni, ortostatisk hypotoni, sternalgi, angina pectoris, AV-block grad II, cerebrovaskulär händelse, hjärtinfarkt, palpitationer, arytmier (förmaksflimmer, sinusbradykardi, takykardi, kammartakykardi, ventrikelflimmer).

Blodkärl

Mindre vanliga: vaskulit

Ingen känd frekvens: dosrelaterade ortostatiska effekter.

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

Vanliga: hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinuit, besvär med bihålorna
Mindre vanliga: svalgobesvär, faryngit, laryngit, dyspné, bronkit, epistaxis, rinit, lungstas.

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärta, illamående, diarré, dyspepsi
Mindre vanliga: förstoppning, dentalsmärta, muntorrhet, flatulens, gastrit, kräkningar, obstipation
Ingen känd frekvens: pankreatit.

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: onormal leverfunktion.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: alopeci, dermatit, torr hud, erytem, flush, fotosensibilitet, pruritus, utslag, urtikaria, svettningar.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelkramp, ryggvärk, smärta i ben, myalgi
Mindre vanliga: smärta i armar, ledsvullnad, smärta i knän, muskuloskeletal smärta, smärta i axel, stelhet, artralgi, artrit, koxalgi, fibromyalgi, muskelsvaghet
Ingen känd frekvens: rabdomyolys.

Njurar och urinvägar

Vanliga: nedsatt njurfunktion, njursvikt
Mindre vanliga: nokturi, frekventa urintömningar, urinvägsinfektion.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: minskad libido, erektil dysfunktion/impotens.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, trötthet, bröstsmärta
Mindre vanliga: ansiktsödem, ödem, feber
Ingen känd frekvens: influensaliknande symtom, sjukdomskänsla.

Undersökningar

Vanliga: hyperkalemi, lätt minskning av hematokrit och hemoglobin, hypoglykemi
Mindre vanliga: lätt ökning av S-urea och S-kreatinin
Mycket sällsynta: ökning av leverenzym och bilirubin
Ingen känd frekvens: hyponatremi.

Hydroklortiazid

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. 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: anorexi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: insomniä.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: cefalalgi.

Ögon

Mindre vanliga: övergående dimsyn, xantopsi

Ingen känd frekvens: choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom.

Blodkärl

Mindre vanliga: nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: respiratorisk distress inklusive pneumoni och lungödem

Mycket sällsynta: akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: sialoadenit, spasmer, magirritation, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: ikterus (intrahepatisk gallstas), pankreatit.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: fotosensibilitet, urtikaria, toxisk epidermal nekrolys

Ingen känd frekvens: kutan lupus erythematosus.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelkramp.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: glukosuri, intestinal nefrit, nedsatt njurfunktion, njursvikt.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: feber, yrsel.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen specificerad information om överdosering med Losartan/Hydrochlorothiazide Stada finns tillgänglig. Överdoserings behandlas symtomatisk och stödjande. Behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Stada ska avslutas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning om intaget nyligen gjorts samt korrigerings av dehydrering, elektrolytrubbningar, leverkoma och hypotoni med sedvanliga metoder.

Losartan

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

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

Hydroklortiazid

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC kod: C09DA01

Losartan/hydroklortiazid

Komponenterna i losartan/hydroklortiazid 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. Tillförsel av 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 diuretika.

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

Losartan

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

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

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

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

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

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

Hos hypertensiva patienter utan diabetes med proteinuri, ger behandling med losartankalium en signifikant minskning av proteinuri, fraktionerad albuminutsöndring och IgG. Glomerulusfiltrationen bibehålls oförändrad medan filtrationsfraktionen minskar. Losartan ger vanligtvis minskade urinsyranivåer i serum (vanligen <24 µmol/l (<0,4 mg/dl)) vilket kvarstår vid kronisk behandling.

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

Hos patienter med vänsterkammarhypertrofi gav losartandoser på 25 mg och 50 mg positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter karakteriserade av en hjärtindexökning och sänkningar av pulmonaliskapillär-inkilningstrycket, systemisk kärlresistens, genomsnittligt systemiskt artärblodtryck och hjärtfrekvens samt en minskning av cirkulerande aldosteron och noradrenalinivåer. Förekomsten av hypotoni var dosrelaterad hos dessa hjärtsviktpatienter.

Hypertonistudier

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

Utsättning av losartanbehandling hos hypertensiva patienter ledde inte till en hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension"). Trots markanta sänkningar av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydelsefulla effekter på hjärtfrekvensen.

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

LIFE studien

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomiserad, trippel-blind studie med aktiv kontroll, hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammerhypertrofi.

Patienter randomiserades till losartan 50 mg en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (<140/90 mmHg) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan- eller atenoldosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller β -blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målblodtryck.

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

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

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

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är inte helt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasma-reninaktivitet och ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat

S-kalium. Renin-aldosteron-effekten medieras av angiotensin II, vilket innebär att samtidig administrering av en angiotensin II-receptorantagonist tenderar att motverka tiazidmedierad sänkning av kaliumnivån i plasma.

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

Icke-melanom hudcancer:

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Losartan

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

Distribution

Losartan

≥ 99 % av såväl losartan som dess aktiva metabolit binds till plasmaprotein, huvudsakligen albumin. Distributionsvolymen av losartan är 34 liter. Studier på råttor tyder på att losartan passerar blod-hjärnbarriären dåligt, om något alls.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid passerar över placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären samt utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Losartan

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

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

Eliminering

Losartan

Plasma clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 600 ml/min respektive 50 ml/min.

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

Efter peroral administrering avklingar plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit multiexponentiellt med en terminal halveringstid på cirka 2 respektive 6-9 timmar. Vid dosering 100 mg dagligen ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Utsöndringen av losartan och dess metaboliter via både urinen och gallan bidrar till elimineringen. Efter tillförsel av en peroral dos av radioaktivt märkt (^{14}C) losartan i människa, återfinns cirka 35 % av radioaktiviteten i urinen och 58 % i feces.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte men elimineras snabbt via njurarna. När man följt plasmanivåer under minst 24 timmar, har man sett att plasmahalveringstiden har varierat mellan 5,6 till 14,8 timmar. Minst 61 % av den perorala dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar.

Speciella patientgrupper

Losartan-hydroklortiazid

Plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit och absorptionen av hydroklortiazid skiljer sig inte signifikant mellan äldre och yngre patienter med hypertoni.

Losartan

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

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

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

Man såg inga tecken på teratogenicitet hos råttor eller kanin som behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid. Reproduktionstoxicitet hos råttor, visad genom en lätt ökad förekomst av övertaliga revben hos F_1 -avkomman, observerades när honråttor behandlades före och under dräktigheten. Liksom observerad i andra studier med losartan i monoterapi, förekom allvarliga fetala- och neonatala effekter, inkluderande renal toxicitet och fosterdöd, när dräktiga råttor behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid under sen dräktighet och/eller laktation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (E460a)
Pregelatiniserad majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering (50 mg/12,5 mg):

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Gul järnoxid (E172)

Filmdragering (100 mg/12,5 mg):

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)

Filmdragering (100 mg/25 mg):

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 50 mg/12,5 mg
PVC/PE/PVdC/Al blister innehållande 10, 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter eller
PVC/PE/PVdC/Al perforerade endosblister innehållande 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1
eller 100x1 filmdragerade tabletter.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/12,5 mg
PVC/PE/PVdC/Al blister innehållande 28, 30, 56, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter eller
PVC/PE/PVdC/Al perforerade endosblister innehållande 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 eller 100x1
filmdragerade tabletter.

Losartan/Hydrochlorothiazide Stada 100 mg/25 mg
PVC/PE/PVdC/Al blister innehållande 28, 30, 56, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter eller
PVC/PE/PVdC/Al perforerade endosblister innehållande 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 eller 100x1

filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg/ 12,5 mg: 39800
100 mg/12,5 mg: 39802
100 mg/25 mg: 39803

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.1.2023