

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:

Losartan-Kalium 50 mg

Hydrochlorothiazid 12,5 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 112,500 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, ovale, 11,80 mm – 12,20 mm lange und 5,80 mm – 6,20 mm breite, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „C“ auf der einen und „80“ auf der anderen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Losartan- Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca ist indiziert zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Losartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie

Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca ist nicht als Initialtherapie vorgesehen, sondern bei Patienten, deren Blutdruck durch Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Es wird eine Dosistitration mit den einzelnen Komponenten (Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid) empfohlen.

Wenn es klinisch angemessen ist, kann bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert ist, ein direkter Wechsel von der Monotherapie zur Fixkombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Erhaltungsdosis von Losartan - Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca ist eine Filmtablette Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca 50 mg/12,5 mg (Losartan-Kalium 50 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg) einmal täglich. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca 50 mg/12,5 mg ansprechen, kann die Dosierung auf eine Tablette Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca 100 mg/25 mg (Losartan-Kalium 100 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg) einmal täglich erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt eine Tablette Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca 100 mg/25 mg einmal täglich. Im Allgemeinen wird die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca 100/12,5 (Losartan-Kalium 100 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg) ist für Patienten erhältlich, die auf 100 mg Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca eingestellt wurden und eine zusätzliche Blutdruckkontrolle benötigen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialysepatienten

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) ist keine anfängliche Dosisanpassung erforderlich. Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca Filmtabletten werden für Hämodialysepatienten nicht empfohlen. Losartan- Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca Filmtabletten dürfen nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (z. B. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel

Volumen- und/oder Natriummangel sollten vor der Verabreichung von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca Filmtabletten korrigiert werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei älteren Menschen

Bei älteren Patienten ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Population

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre)

Es liegen keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen vor. Daher sollten Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

Art der Verabreichung

Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca können zusammen mit anderen Antihypertonika verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca sollten unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Losartan-Kalium, von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen (als Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalzämie;
- schwere Leberfunktionsstörung; Cholestase und biliäre obstruktive Störungen;
- refraktäre Hyponatriämie;
- symptomatische Hyperurikämie/Gicht;
- 2. und 3. Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- schwere Nierenfunktionsstörung (z. B. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min);
- Anurie;
- Die gleichzeitige Anwendung von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Losartan

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Losartan-Kalium abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Angioödem

Patienten mit *Angioödem* (Schwellung von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) in der Vorgeschichte sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hypotonie und intravaskulärer Volumenmangel

Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Dosis, kann bei Patienten auftreten, die aufgrund einer intensiven diuretischen Therapie, salzarter Ernährung, Durchfall oder Erbrechen an Volumen- und/oder Natriummangel leiden. Solche Zustände sollten vor der Verabreichung von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca Filmtabletten korrigiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Elektrolytstörungen

Elektrolytstörungen sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit oder ohne Diabetes, häufig und sollten behandelt werden. Daher sollten die Plasmakonzentrationen von Kalium und die Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig überwacht werden; insbesondere Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten und kaliumhaltigen Salzersatzmitteln mit Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Basierend auf pharmakokinetischen Daten, die signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von Losartan-Kalium bei Patienten mit Zirrhose zeigen, sollten Losartan-Kalium und

Hydrochlorothiazid Ipca bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Es liegen keine therapeutischen Erfahrungen mit Losartan-Kalium bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Daher ist Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich Nierenversagen, berichtet (insbesondere bei Patienten, deren Nierenfunktion vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängig ist, wie z. B. Herzinsuffizienz oder vorbestehende Nierenfunktionsstörung).

Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde auch bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie einer Einzelniere über einen Anstieg des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins berichtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Absetzen der Therapie reversibel sein. Losartan-Kalium sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie einer Einzelniere mit Vorsicht angewendet werden.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit kürzlich durchgeführter Nierentransplantation vor.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, die durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca nicht empfohlen.

Koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankung

Wie bei allen Antihypertensiva kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne Nierenfunktionsstörung, besteht wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, das Risiko einer schweren arteriellen Hypotonie und (häufig akuter) Nierenfunktionsstörung.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

Ethnische Unterschiede

Wie für Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer beobachtet, sind Losartan-Kalium und die anderen Angiotensin-Antagonisten bei der Senkung des Blutdrucks bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe offenbar weniger wirksam als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von niedrigen Renin-Zuständen in der hypertensiven Bevölkerung mit schwarzer Hautfarbe.

Schwangerschaft

AIIRAs sollten nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Sofern eine Fortsetzung der AIIRA-Therapie nicht als unbedingt erforderlich erachtet wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Behandlungen umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweisen. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs sofort abgebrochen und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko von Hypotonie, Hyperkaliämie und verminderter Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) erhöht. Eine duale Blockade von RAAS durch die kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn eine duale Blockadetherapie als absolut notwendig erachtet wird, sollte diese nur unter fachärztlicher Aufsicht und unter regelmäßiger engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolyte und des Blutdrucks erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Elektrolyt-/Flüssigkeitsungleichgewicht

Wie bei jeder antihypertensiven Therapie kann bei einigen Patienten eine symptomatische Hypotonie auftreten. Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen eines Flüssigkeits- oder Elektrolytungleichgewichts, z. B. Volumenmangel, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die bei interkurrentem Durchfall oder Erbrechen auftreten können, beobachtet werden. Bei solchen Patienten sollte in angemessenen Abständen eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte durchgeführt werden. Bei ödematösen Patienten kann es bei heißem Wetter zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Thiazidtherapie kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Unter Thiazidtherapie kann sich ein latenter Diabetes mellitus manifestieren.

Thiazide können die Kalziumausscheidung im Urin verringern und eine intermittierende und leichte Erhöhung des Serumkalziums verursachen. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten abgesetzt werden, bevor Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion durchgeführt werden.

Erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridspiegel können mit einer Therapie mit Thiazid-Diuretika in Verbindung gebracht werden.

Eine Thiazidtherapie kann bei bestimmten Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht auslösen. Da Losartan-Kalium den Harnsäuregehalt senkt, schwächt Losartan-Kalium in Kombination mit Hydrochlorothiazid die Diuretika-induzierte Hyperurikämie ab.

Leberfunktionsstörung

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da sie eine intrahepatische Cholestase verursachen können und da geringfügige Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ein hepatisches Koma auslösen können.

Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Sonstiges

Bei Patienten, die Thiazide erhalten, können Überempfindlichkeitsreaktionen mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte auftreten. Bei der Anwendung von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung von systemischem Lupus erythematosus berichtet.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Losartan Kalium

Es wurde berichtet, dass Rifampicin und Fluconazol die Spiegel des aktiven Metaboliten senken. Die klinischen Folgen dieser Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin II oder seine Wirkungen blockieren, kann die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Natriumausscheidung beeinflussen, kann die Lithiumausscheidung verringert sein. Daher sollten die Lithiumspiegel im Serum sorgfältig überwacht werden, wenn Lithiumsalze gleichzeitig mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verabreicht werden sollen.

Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs (z. B. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmenden Dosen und nicht-selektiven NSAIDs) verabreicht werden, kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten oder Diuretika und NSAIDs kann zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, und einem Anstieg des Serumkaliums führen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender schlechter Nierenfunktion. Die Kombination sollte mit Vorsicht verabreicht werden, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein und es sollte erwogen werden, die Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und danach in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mit nichtsteroidalen Antirheumatika, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, behandelt werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind normalerweise reversibel.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass die duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch die kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren mit einer höheren Häufigkeit von

Nebenwirkungen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und verminderte Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen RAAS-Wirkstoffs (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Andere Substanzen, die eine Hypotonie hervorrufen, wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin: Die gleichzeitige Anwendung mit diesen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann als Haupt- oder Nebenwirkung das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Gabe können die folgenden Arzneimittel mit Thiaziddiuretika interagieren:

Alkohol, Barbiturate, Betäubungsmittel oder Antidepressiva

Es kann zu einer Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kommen.

Antidiabetika (orale Wirkstoffe und Insulin)

Die Behandlung mit einem Thiazid kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein. Metformin sollte wegen des Risikos einer Laktatazidose, die durch mögliches funktionelles Nierenversagen im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid hervorgerufen wird, mit Vorsicht angewendet werden.

Andere Antihypertensiva

Additive Wirkung.

Cholestyramin- und Colestipolharze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen beeinträchtigt. Einzeldosen von entweder Cholestyramin- oder Colestipolharzen binden das Hydrochlorothiazid und reduzieren seine Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt um bis zu 85 bzw. 43 Prozent.

Kortikosteroide, ACTH

Verstärkter Elektrolytmangel, insbesondere Hypokaliämie.

Blutdrucksteigernde Amine (z. B. Adrenalin)

Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf blutdrucksteigernde Amine, aber nicht in einem Ausmaß, um ihre Verwendung auszuschließen.

Skelettmuskelrelaxantien, nicht depolarisierend (z. B. Tubocurarin)

Mögliche erhöhte Reaktion auf das Muskelrelaxans.

Lithium

Diuretika reduzieren die renale Clearance von Lithium und erhöhen das Risiko einer Lithiumtoxizität; die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Arzneimittel zur Behandlung von Gicht (Probenecid, Sulfipyrazon und Allopurinol)

Eine Dosisanpassung von Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Harnsäurespiegel im Serum erhöhen kann. Eine Dosiserhöhung von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann erforderlich sein. Die gleichzeitige Verabreichung eines Thiazids kann die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Diuretika vom Thiazid-Typ durch Verringerung der gastrointestinalen Motilität und der Magenentleerungsrate.

Zytotoxische Mittel (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln verringern und ihre myelosuppressiven Wirkungen verstärken.

Salicylate

Bei hohen Dosierungen von Salicylaten kann Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung der Salicylate auf das Zentralnervensystem verstärken.

Methyldopa

Es liegen vereinzelte Berichte über das Auftreten einer hämolytischen Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.

Cyclosporin

Die gleichzeitige Behandlung mit Cyclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen erhöhen.

Digitalis-Glykoside

Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Arzneimittel, die von Serumkaliumstörungen betroffen sind

Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums und des EKG wird empfohlen, wenn Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid zusammen mit Arzneimitteln verabreicht werden, die von Störungen des Serumkaliums betroffen sind (z. B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) und mit den folgenden Arzneimitteln, die Torsade de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) auslösen (einschließlich einiger Antiarrhythmika).), Hypokaliämie als prädisponierender Faktor für Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie):

- Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid).
- Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid).
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol).
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin IV, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin IV).

Kalciumsalze

Thiaziddiuretika können den Serumkalziumspiegel aufgrund einer verminderten Ausscheidung erhöhen. Wenn Kalziumpräparate verschrieben werden müssen, sollten die Serumkalziumspiegel überwacht und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden.

Wechselwirkungen im Labortest

Aufgrund ihrer Auswirkungen auf den Kalziumstoffwechsel können Thiazide Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion stören (siehe Abschnitt 4.4).

Carbamazepin

Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Eine klinische und biologische Überwachung ist erforderlich.

Jod-Kontrastmittel

Bei Diuretika-induzierter Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen, insbesondere bei hohen Dosen des Jodpräparates. Die Patienten sollten vor der Verabreichung rehydriert werden.

Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH, stimulierende Abführmittel oder Glycyrrhizin (in Süßholz enthalten).

Hydrochlorothiazid kann ein Elektrolytungleichgewicht verstärken, insbesondere eine Hypokaliämie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs):

Die Anwendung von AIIRAs wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs ist während des 2. und 3. Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Beweise für das Teratogenitätsrisiko nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Trimenons der Schwangerschaft waren nicht schlüssig; eine geringfügige Risikoerhöhung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Während es keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Inhibitoren (AIIRAs) gibt, können ähnliche Risiken für diese Arzneimittelklasse bestehen. Sofern eine Fortsetzung der AIIRA-Therapie nicht als unbedingt erforderlich erachtet wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Behandlungen umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweisen. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs sofort abgebrochen und gegebenenfalls eine alternative Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber einer AIIRA-Therapie während des zweiten und dritten Trimesters beim Menschen Fetotoxizität (verringerte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Schädelossifikationsverzögerung) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) induziert (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Exposition gegenüber AIIRAs ab dem zweiten Trimenon der Schwangerschaft stattgefunden haben, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid :

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Tierversuche sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Basierend auf dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann seine Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters die fetoplazentare Perfusion beeinträchtigen und fötale und neonatale Wirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolytgleichgewichts und Thrombozytopenie verursachen.

Hydrochlorothiazid sollte nicht bei Schwangerschaftsödem, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da das Risiko eines verringerten Plasmavolumens und einer Hypoperfusion der Plazenta besteht, ohne dass sich dies positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

Hydrochlorothiazid sollte bei essentieller Hypertonie bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden, außer in seltenen Situationen, in denen keine andere Behandlung angewendet werden kann.

Stillen

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) :

Da keine Informationen zur Anwendung von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca während der Stillzeit vorliegen, wird Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca nicht empfohlen und alternative Behandlungen mit besser etablierten Sicherheitsprofilen während der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere während der Stillzeit eines Neugeborenen oder Frühgeborenen.

Hydrochlorothiazid :

Hydrochlorothiazid wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Thiazide in hohen Dosen, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca während der Stillzeit angewendet wird, sollten die Dosen so niedrig wie möglich gehalten werden.

Fruchtbarkeit

Es sind keine Humandaten verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Reaktionen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen ist jedoch zu beachten, dass unter der Einnahme von Antihypertensiva, insbesondere zu Behandlungsbeginn oder bei Dosiserhöhung, gelegentlich Schwindel oder Schläfrigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachstehenden Nebenwirkungen werden entsprechend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention klassifiziert:

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In klinischen Studien mit Losartan-Kaliumsalz und Hydrochlorothiazid wurden keine für diese Wirkstoffkombination spezifischen Nebenwirkungen beobachtet. Die Nebenwirkungen beschränkten sich auf diejenigen, die zuvor mit Losartan-Kaliumsalz und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet wurden.

In kontrollierten klinischen Studien zur essentiellen Hypertonie war Schwindel die einzige substanzbedingte Nebenwirkung, die bei 1 % oder mehr der mit Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid behandelten Patienten häufiger als unter Placebo auftrat.

Neben diesen Wirkungen wurden nach der Markteinführung des Produkts folgende weitere Nebenwirkungen berichtet:

Klasse Systemorgan	Nebenwirkung	Frequenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	selten
Untersuchungen	Hyperkaliämie, Erhöhung von ALT	selten

Die Nebenwirkungen, die mit einem der Einzelbestandteile beobachtet wurden und potenzielle Nebenwirkungen von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid sein können, sind die folgenden:

Losartan-Kalium:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden für Losartan-Kalium in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

Klasse Systemorgan	Nebenwirkung	Frequenz
Störung des Blut- und Lymphsystems	Anämie, Purpura Schönlein-Henoch, Ekchymose, Hämolyse	gelegentlich
	Thrombozytopenie	nicht bekannt
Herzerkrankungen	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Sternalgie, Angina pectoris, AV-Block Grad II, zerebrovaskuläres Ereignis, Myokardinfarkt, Herzklopfen, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern)	gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel, Ohrensausen	gelegentlich
Augenerkrankungen	verschwommenes Sehen, Brennen/Stechen im Auge, Konjunktivitis, Abnahme der Sehschärfe	gelegentlich
Gastrointestinale Störungen	Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Dyspepsie	häufig
	Verstopfung, Zahnschmerzen, Mundtrockenheit, Blähungen, Gastritis, Erbrechen, Obstipation	gelegentlich
	Pankreatitis	nicht bekannt
	Intestinales Angioödem	selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Verabreichungsstelle	Asthenie, Müdigkeit, Brustschmerzen	häufig
	Gesichtsödem, Ödem, Fieber	gelegentlich
	grippeähnliche Symptome, Unwohlsein	nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörungen	nicht bekannt
Störungen des	Überempfindlichkeit: anaphylaktische Reaktionen,	selten

Immunsystems	Angioödem, einschließlich Schwellung des Kehlkopfes und der Stimmritze, die eine Obstruktion der Atemwege verursacht, und/oder Schwellung des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge; bei einigen dieser Patienten wurde in der Vergangenheit im Zusammenhang mit der Verabreichung anderer Arzneimittel, einschließlich ACE-Hemmern, über Angioödeme berichtet;	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Gicht	gelegentlich
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Beinschmerzen, Myalgie	häufig
	Armschmerzen, Gelenkschwellungen, Knieschmerzen, Muskel-Skelett-Schmerzen, Schulterschmerzen, Steifheit, Arthralgie, Arthritis, Coxalgie, Fibromyalgie, Muskelschwäche	gelegentlich
	Rhabdomyolyse	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	häufig
	Nervosität, Parästhesie, periphere Neuropathie, Tremor, Migräne, Synkope	gelegentlich
	Dysgeusie	nicht bekannt
Psychische Störungen	Schlaflosigkeit	häufig
	Angst, Angststörung, Panikstörung, Verwirrtheit, Depression, anormale Träume, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen	gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen	häufig
	Nykturie, häufiger Harndrang, Harnwegsinfektion	gelegentlich
Störungen des Fortpflanzungssystems und der Brust	verminderte Libido, erektile Dysfunktion/Impotenz	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Erkrankung der Nebenhöhlen	häufig
	Rachenbeschwerden, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Epistaxis, Rhinitis, verstopfte Atemwege	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie, Dermatitis, trockene Haut, Erythem, Hautrötung, Lichtempfindlichkeit, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Schwitzen	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Vaskulitis	gelegentlich
	dosisabhängige orthostatische Wirkungen	nicht bekannt
Untersuchungen	Hyperkaliämie, leichte Reduktion von Hämatokrit und Hämoglobin, Hypoglykämie	häufig
	leichter Anstieg der Harnstoff- und Kreatinin-Serumspiegel	gelegentlich
	Anstieg der Leberenzyme und Bilirubin	sehr selten
	Hyponatriämie	nicht bekannt

Hydrochlorothiazid

Klasse Systemorgan	Nebenwirkung	Frequenz
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Purpura, Thrombozytopenie	gelegentlich
Störungen des	Anaphylaktische Reaktion	Selten

Immunsystems		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie	gelegentlich
Psychische Störungen	Schlaflosigkeit	gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	häufig
Augenerkrankungen	Vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie	gelegentlich
	Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Nekrotisierende Angina (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem	gelegentlich
	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten
Gastrointestinale Störungen	Sialoadenitis, Krämpfe, Magenreizung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung	gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Iktus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Lichtempfindlichkeit, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse	gelegentlich
	kutaner Lupus erythematodes	nicht bekannt
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	Muskelkrämpfe	gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Glykosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schwindel	gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipcal Tabletten vor. Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Die Therapie mit Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipcal Tabletten sollte abgebrochen und der Patient engmaschig überwacht werden. Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören die Induktion von Erbrechen, wenn die Einnahme kürzlich erfolgt ist, und die

Korrektur von Dehydratation, Elektrolytstörungen, Leberkoma und Hypotonie durch etablierte Verfahren.

Losartan-Kalium

Zur Überdosierung beim Menschen liegen begrenzte Daten vor. Die wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung wäre Hypotonie und Tachykardie; Bradykardie kann durch parasympathische (vagale) Stimulation auftreten. Wenn eine symptomatische Hypotonie auftritt, sollte eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

Hydrochlorothiazid

Die am häufigsten beobachteten Anzeichen und Symptome sind solche, die durch Elektrolytmangel (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation infolge übermäßiger Diurese verursacht werden. Wenn auch Digitalis verabreicht wurde, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

Das Ausmaß, in dem Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt wird, wurde nicht ermittelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code: C09DA01

Losartan-Kalium-Hydrochlorothiazid

Es wurde gezeigt, dass die Bestandteile von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca eine additive Wirkung auf die Blutdrucksenkung haben, indem sie den Blutdruck stärker senken als jeder Bestandteil allein. Es wird angenommen, dass dieser Effekt ein Ergebnis der komplementären Wirkungen beider Komponenten ist. Als Ergebnis seiner diuretischen Wirkung erhöht Hydrochlorothiazid außerdem die Plasma-Renin-Aktivität, erhöht die Aldosteronsekretion, senkt das Serumkalium und erhöht die Spiegel von Angiotensin II. Die Verabreichung von Losartan-Kalium blockiert alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II und könnte durch die Hemmung von Aldosteron dazu neigen, den mit dem Diuretikum verbundenen Kaliumverlust abzuschwächen.

Es wurde gezeigt, dass Losartan-Kalium eine leichte und vorübergehende urikosurische Wirkung hat. Es wurde gezeigt, dass Hydrochlorothiazid einen leichten Anstieg der Harnsäure verursacht; die Kombination von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid tendiert dazu, die Diuretika-induzierte Hyperurikämie abzuschwächen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca hält über einen Zeitraum von 24 Stunden an. In klinischen Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr blieb die antihypertensive Wirkung bei fortgesetzter Therapie erhalten. Trotz der signifikanten Blutdrucksenkung hatte die Gabe von Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz. In klinischen Studien wurde nach 12-wöchiger Therapie mit Losartan-Kalium 50 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg der diastolische Blutdruck im Sitzen um durchschnittlich bis zu 13,2 mmHg gesenkt.

Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid Ipca ist wirksam bei der Senkung des Blutdrucks bei Männern und Frauen, Schwarzen und Nicht-Schwarzen und bei jüngeren (<65 Jahre) und älteren (≥65 Jahre) Patienten und ist bei allen Graden von Bluthochdruck wirksam.

Losartan-Kalium

Losartan-Kalium ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin-II-Rezeptor (Typ A₁)-Antagonist. Angiotensin II, ein starker Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie von Bluthochdruck. Angiotensin II bindet an den AT₁-Rezeptor, der in vielen Geweben vorkommt (z. B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren und Herz) und löst mehrere wichtige biologische Wirkungen aus, einschließlich Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen.

Losartan-Kalium blockiert selektiv den AT₁-Rezeptor. *In vitro* und *in vivo* blockieren Losartan-Kalium und sein pharmakologisch aktiver Carbonsäuremetabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von der Quelle oder dem Syntheseweg.

Losartan-Kalium hat weder eine agonistische Wirkung noch blockiert es andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die für die kardiovaskuläre Regulation wichtig sind. Darüber hinaus hemmt Losartan-Kalium nicht ACE (Kininase II), das Enzym, das Bradykinin abbaut. Folglich kommt es somit nicht zu einer Zunahme Bradykinin-vermittelter unerwünschter Wirkungen.

Während der Verabreichung von Losartan-Kalium führt die Aufhebung der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion zu einer erhöhten Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Eine Erhöhung des PRA führt zu einer Erhöhung von Angiotensin II im Plasma. Trotz dieser Anstiege bleiben die blutdrucksenkende Wirkung und die Unterdrückung der Plasma-Aldosteronkonzentration erhalten, was auf eine wirksame Angiotensin-II-Rezeptorblockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan fielen die PRA- und Angiotensin-II-Werte innerhalb von 3 Tagen auf die Ausgangswerte.

Sowohl Losartan-Kalium als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine viel größere Affinität für den AT₁-Rezeptor als für den AT₂-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10- bis 40-mal aktiver als Losartan, bezogen auf das Gewicht.

In einer Studie, die speziell darauf ausgelegt war, die Hustenhäufigkeit bei Patienten, die mit Losartan-Kalium behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, zu beurteilen, war die Hustenhäufigkeit bei Patienten, die Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid erhielten, ähnlich und signifikant geringer als bei Patienten, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Darüber hinaus war in einer Gesamtanalyse von 16 doppelblinden klinischen Studien mit 4131 Patienten die Inzidenz von spontan berichtetem Husten bei mit Losartan-Kalium behandelten Patienten ähnlich (3,1 %) wie bei Patienten, die mit Placebo (2,6 %) oder Hydrochlorothiazid behandelt wurden (4,1 %), während die Inzidenz unter ACE-Hemmern 8,8 % betrug.

Bei nichtdiabetischen hypertensiven Patienten mit Proteinurie reduziert die Verabreichung von Losartan-Kalium signifikant die Proteinurie, die fraktionierte Ausscheidung von Albumin und IgG. Losartan-Kalium hält die glomeruläre Filtrationsrate aufrecht und reduziert die Filtrationsfraktion. Im Allgemeinen verursacht Losartan-Kalium eine Abnahme der Serum-Harnsäure (normalerweise < 0,4 mg/dl), die bei chronischer Therapie anhaltend war.

Losartan-Kalium hat keine Wirkung auf autonome Reflexe und keine anhaltende Wirkung auf Plasma-Noradrenalin.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Insuffizienz erzeugten Dosen von 25 mg und 50 mg Losartan-Kalium positive hämodynamische und neurohormonale Wirkungen, gekennzeichnet durch eine Erhöhung des Herzindex und eine Verringerung des pulmonalen Kapillarkeildrucks, des systemischen Gefäßwiderstands, des mittleren systemischen arteriellen Drucks und der

Herzfrequenz und eine Verringerung der zirkulierenden Aldosteron- bzw. Norepinephrinspiegel. Das Auftreten von Hypotonie war bei diesen Patienten mit Herzinsuffizienz dosisabhängig.

Studien zu Bluthochdruck

In kontrollierten klinischen Studien wurde Losartan-Kalium einmal täglich bei Patienten mit milder Form verabreicht bis mäßiger statistisch erzeugter essentieller Hypertonie deutliche Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Messung des Blutdrucks 24 Stunden nach der Dosis relativ zu 5-6 Stunden nach der Einnahme zeigte sich eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der natürliche Tag-Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug 70 – 80 % der Wirkung, die 5 – 6 Stunden nach der Dosierung beobachtet wurde.

Das Absetzen von Losartan-Kalium bei hypertensiven Patienten führte nicht zu plötzlichem Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung hatte Losartan-Kalium keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz.

Losartan-Kalium ist gleich wirksam bei Männern und Frauen sowie bei jüngeren (unter 65 Jahren) und älteren Patienten mit Bluthochdruck.

LIFE-Studie

Die Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)-Studie war eine randomisierte, dreifach verblindete, aktiv kontrollierte Studie an 9193 hypertensiven Patienten im Alter von 55 bis 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie. Die Patienten wurden auf Losartan-Kalium 50 mg einmal täglich oder Atenolol 50 mg einmal täglich randomisiert. Wenn der Zielblutdruck (< 140/90 mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zuerst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) hinzugefügt und, falls erforderlich, wurde die Dosis von Losartan-Kalium oder Atenolol dann auf 100 mg einmal täglich erhöht. Andere Antihypertensiva, mit Ausnahme von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten oder Betablockern, wurden bei Bedarf hinzugefügt, um den Zielblutdruck zu erreichen.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, gemessen anhand einer Verringerung der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. Der Blutdruck wurde in beiden Gruppen signifikant auf ähnliche Werte gesenkt. Die Behandlung mit Losartan-Kalium führte zu einer Risikoreduktion von 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % Konfidenzintervall 0,77–0,98) im Vergleich zu Atenolol für Patienten, die den primären kombinierten Endpunkt erreichten. Dies war vor allem auf eine Verringerung der Schlaganfallinzidenz zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan-Kalium reduzierte das Schlaganfallrisiko um 25 % im Vergleich zu Atenolol ($p = 0,001$, 95 % Konfidenzintervall 0,63–0,89). Die Raten von kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Zwei große randomisierte, kontrollierte Studien (ONTARGET [Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) haben die Anwendung der Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin untersuchter II-Rezeptorblocker.

ONTARGET war eine Studie, die an Patienten mit kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen in der Anamnese oder Typ-2-Diabetes mellitus mit Anzeichen einer Endorganschädigung durchgeführt wurde. VA NEPHRON-D war eine Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und diabetischer Nephropathie.

Diese Studien haben keine signifikante positive Wirkung auf renale und/oder kardiovaskuläre Ergebnisse und Mortalität gezeigt, während ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund ihrer ähnlichen pharmakodynamischen Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker relevant. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollten daher bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) war eine Studie zur Untersuchung des Nutzens der Zugabe von Aliskiren zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und chronisch Nierenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder beides. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos für unerwünschte Ergebnisse vorzeitig beendet. Kardiovaskulärer Tod und Schlaganfall traten in der Aliskiren-Gruppe zahlenmäßig häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, und unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung) wurden in der Aliskiren-Gruppe häufiger berichtet als in der Placebo-Gruppe.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die renalen tubulären Mechanismen der Elektrolytreabsorption und erhöhen direkt die Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität und erhöht die Aldosteronsekretion, was zu einem Anstieg des Kalium- und Bicarbonatverlusts im Urin und einem Abfall des Serumkaliums führt. Die Renin-Aldosteron-Verbindung wird durch Angiotensin II vermittelt, und daher neigt die gleichzeitige Verabreichung eines Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten dazu, den mit Thiaziddiuretika verbundenen Kaliumverlust umzukehren.

Nach oraler Anwendung beginnt die Diurese innerhalb von 2 Stunden, erreicht ihren Höhepunkt nach etwa 4 Stunden und hält etwa 6 bis 12 Stunden an, die blutdrucksenkende Wirkung hält bis zu 24 Stunden an.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs:

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCT und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430 833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCT-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCT: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Losartan-Kalium

Nach oraler Verabreichung wird Losartan-Kalium gut resorbiert und unterliegt einem First-Pass-Metabolismus, wobei ein aktiver Carbonsäure-Metabolit und andere inaktive Metaboliten gebildet werden. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Tabletten beträgt etwa 33 %. Mittlere Spitzenkonzentrationen von Losartan-Kalium und seinem aktiven Metaboliten werden nach 1 Stunde bzw. nach 3-4 Stunden erreicht. Es gab keine klinisch signifikante Wirkung auf das Plasmakonzentrationsprofil von Losartan, wenn das Arzneimittel zusammen mit einer standardisierten Mahlzeit verabreicht wurde.

Verteilung

Losartan-Kalium

Sowohl Losartan-Kalium als auch sein aktiver Metabolit werden zu $\geq 99\%$ an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter. Studien an Ratten weisen darauf hin, dass Losartan die Blut-Hirn-Schranke, wenn überhaupt, nur schlecht passiert.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta-, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation

Losartan-Kalium

Etwa 14 % einer intravenös oder oral verabreichten Dosis von Losartan-Kalium werden in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt. Nach oraler und intravenöser Verabreichung von ^{14}C -markiertem Losartan-Kalium wird die zirkulierende Plasmaradioaktivität hauptsächlich Losartan-Kalium und seinem aktiven Metaboliten zugeschrieben. Bei etwa einem Prozent der untersuchten Personen wurde eine minimale Umwandlung von Losartan-Kalium in seinen aktiven Metaboliten beobachtet.

Zusätzlich zum aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet, darunter zwei Hauptmetaboliten, die durch Hydroxylierung der Butylseitenkette gebildet werden, und ein Nebenmetabolit, ein N-2-Tetrazolglucuronid.

Ausscheidung

Losartan-Kalium

Die Plasma-Clearance von Losartan-Kalium und seinem aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min. Die renale Clearance von Losartan-Kalium und seinem aktiven Metaboliten beträgt etwa 74 ml/min bzw. 26 ml/min. Wenn Losartan oral verabreicht wird, werden etwa 4 % der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden, und etwa 6 % der Dosis werden als aktiver Metabolit im Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Losartan-Kalium und seinem aktiven Metaboliten ist bei oralen Dosen von bis zu 200 mg Losartan-Kalium linear.

Plasmakonzentrationen von Losartan-Kalium und seinem aktiven Metaboliten nach oraler Verabreichung nimmt polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 2 Stunden bzw. 6-9 Stunden ab. Bei einmal täglicher Gabe von 100 mg reichern sich weder Losartan-Kalium noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma an.

Sowohl die Gallen- als auch die Urinausscheidung tragen zur Elimination von Losartan-Kalium und seinen Metaboliten bei. Nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35 % der Radioaktivität im Urin und 58 % im Stuhl wiedergefunden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern schnell über die Nieren ausgeschieden. Wenn die Plasmaspiegel mindestens 24 Stunden lang beobachtet wurden, wurde beobachtet, dass die Plasmahalbwertszeit zwischen 5,6 und 14,8 Stunden schwankt. Mindestens 61 Prozent der oralen Dosis werden unverändert innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Losartan-Kalium-Hydrochlorothiazid

Die Plasmakonzentrationen von Losartan-Kalium und seines aktiven Metaboliten sowie die Resorption von Hydrochlorothiazid bei älteren Hypertonikern unterscheiden sich nicht signifikant von denen bei jungen Hypertonikern.

Losartan-Kalium

Nach oraler Gabe bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer alkoholischer Leberzirrhose waren die Plasmakonzentrationen von Losartan-Kalium und seinem aktiven Metaboliten 5-mal bzw. 1,7-mal höher als bei jungen männlichen Probanden.

Pharmakokinetische Studien zeigten, dass die AUC von Losartan-Kalium bei japanischen und nicht-japanischen gesunden männlichen Probanden nicht unterschiedlich ist. Allerdings scheint die AUC des Carbonsäure-Metaboliten (E-3174) zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich zu sein, mit einer ungefähr 1,5-fach höheren Exposition bei japanischen Probanden als bei nicht-japanischen Probanden. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Weder Losartan-Kalium noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Pharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potenzial der Kombination von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid wurde in bis zu sechsmonatigen Studien zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden nach oraler Verabreichung untersucht, und die in diesen Studien mit der Kombination beobachteten Veränderungen wurden hauptsächlich durch die Losartan-Komponente verursacht. Die Gabe der Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid induzierte eine Abnahme der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einen Anstieg von Harnstoff-N im Serum, eine Abnahme des Herzgewichts (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinale Veränderungen (Schleimhautläsionen, Geschwüre, Erosionen, Blutungen).

Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Ratten oder Kaninchen, die mit der Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid-Kombination behandelt wurden. Eine fötale Toxizität bei Ratten, die sich in einer leichten Zunahme überzähliger Rippen in der F₁-Generation zeigt, wurde beobachtet, wenn weibliche Tiere vor und während der Trächtigkeit behandelt wurden. Wie in Studien mit Losartan-Kalium allein beobachtet, traten unerwünschte fetale und neonatale Reaktionen auf, einschließlich Nierentoxizität und fötalem Tod, wenn trächtige Ratten während der späten Trächtigkeit und/oder Laktation mit der Kombination Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid
Macrogol (6000)
Talkum
Chinolingelb-Aluminiumsalz

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg Filmtabletten werden in undurchsichtigen weißen PVC/PVDC-Blisterpackungen mit 10 und 14 Tabletten geliefert.
Packungsgröße: 28, 30, 56, 60, 98 und 100 Tabletten

Losartan Kalium und Hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg werden in HDPE-Behältern geliefert
Packungsgröße: 30 Tabletten, 98 Tabletten, 100 Tabletten 500 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipca Produtos Farmaceuticos Unipessoal Lda.
Rua Jose Nogueira Vaz nº 8B
2625-099 Povoia de Santa Iria
Portugal

Mitvertrieb:

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlin
Deutschland
E-Mail: info@hecpharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006143.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

(siehe Unterschrift)

10. STAND DER INFORMATION

Februar/2025