

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 50 mg/12,5 mg Filmtabletten
Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/12,5 mg Filmtabletten
Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 50 mg/12,5 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCT) als Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 111 mg Lactose Monohydrat.

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/12,5 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCT) als Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 222 mg Lactose-Monohydrat.

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/25 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 25 mg Hydrochlorothiazid (HCT) als Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 222 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 50 mg/12,5 mg Filmtabletten:
Gelbe, ovale, abgeschrägte, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E“ auf der einen und „48“ auf der anderen Seite.

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/12,5 mg Filmtabletten:
Weiße, ovale, abgeschrägte, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „F“ auf der einen und „74“ auf der anderen Seite.

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/25 mg Filmtabletten:
Gelbe, ovale, abgeschrägte, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E“ auf der einen und „49“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Losartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Hypertonie

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo dient nicht zur Anfangsbehandlung, sondern ist für Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

Es wird empfohlen, eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen (Losartan und Hydrochlorothiazid) vorzunehmen.

Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten mit unzureichender Blutdruckkontrolle eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die übliche Erhaltungsdosis von Losartan/Hydrochlorothiazid beträgt einmal täglich 1 Tablette Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 50 mg/12,5 mg (Losartan 50 mg/HCT 12,5 mg). Bei Patienten, die auf Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 50 mg/12,5 mg nicht ausreichend ansprechen, kann die Dosis auf einmal täglich 1 Tablette Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/25 mg (Losartan 100 mg/HCT 25 mg) erhöht werden. Die maximale Dosis beträgt einmal täglich 1 Tablette Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/25 mg. Die blutdrucksenkende Wirkung tritt im Allgemeinen drei bis vier Wochen nach Behandlungsbeginn ein.

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/12,5 mg (Losartan 100 mg/HCT 12,5 mg) ist für jene Patienten geeignet, die bereits auf 100 mg Losartan eingestellt wurden und eine zusätzliche Senkung des Blutdrucks benötigen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialysepatienten

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo wird nicht für Hämodialysepatienten empfohlen. Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo darf nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Patienten mit intravaskulärem Volumenmangel

Ein Volumen- und/oder Natriummangel muss vor der Verabreichung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo ausgeglichen werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre)

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erfahrungen vor. Deshalb sollte Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo Kindern und Jugendlichen nicht verabreicht werden.

Art der Anwendung

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo kann zusammen mit anderen Antihypertonika verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo Filmtabletten sollten ungeteilt mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Losartan, Sulfonamidderivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalzämie
- Schwere Leberfunktionsstörung; Cholestase und obstruktive Erkrankungen der Gallenwege
- Therapierefraktäre Hyponatriämie
- Symptomatische Hyperurikämie/Gicht
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Schwere Nierenfunktionsstörung (d.h. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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

Angioödem

Patienten mit einem Angioödem (Schwellung von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) in der Anamnese sind engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Hypotonie und intravaskulärer Volumenmangel

Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Dosis, kann bei Patienten mit Volumen- und/oder Natriummangel infolge einer hochdosierten Diuretikatherapie, salzarmer Diät, Diarrhö oder Erbrechen auftreten. Solche Zustände sollten vor der Gabe von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo ausgeglichen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Störungen des Elektrolythaushalts

Störungen des Elektrolythaushalts sind bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung mit oder ohne Diabetes häufig und sollten ausgeglichen werden. Deshalb sollten die Kalium-Plasmakonzentrationen 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, Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Trimethoprim-haltige Arzneimittel) mit Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörung

Ausgehend von pharmakokinetischen Daten, die bei Patienten mit Leberzirrhose eine signifikante Erhöhung der Plasmakonzentration von Losartan zeigen, sollte Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Es liegen keine therapeutischen Erfahrungen mit Losartan bei Patienten mit schwerer

Einschränkung der Leberfunktion vor. Daher ist Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde über Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen berichtet (vor allem bei Patienten, deren Nierenfunktion vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängig ist, wie bei jenen mit schwerer Herzinsuffizienz oder einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung)

Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie einer Einzelniere ein Anstieg des Blutharnstoffs und Serumkreatinins berichtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Absetzen der Therapie reversibel sein. Losartan ist bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie einer Einzelniere mit Vorsicht anzuwenden.

Nierentransplantation

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

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Deshalb wird die Anwendung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo nicht empfohlen.

Koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankung

Wie bei allen Antihypertonika kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne eingeschränkte Nierenfunktion, besteht – wie bei anderen Arzneimitteln mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System – das Risiko einer schweren arteriellen Hypotonie und einer (oft akuten) Einschränkung der Nierenfunktion.

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 bei Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern beobachtet, wirken Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offenbar weniger gut blutdrucksenkend als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe; dies ist möglicherweise auf die höhere Prävalenz niedriger Renin-Spiegel in der Population von Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe zurückzuführen.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit AIIRA sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit

AllIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, [einschließlich Losartan] behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem 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 abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts

Wie bei jeder antihypertensiven Therapie kann bei einigen Patienten eine symptomatische Hypotonie auftreten. Die Patienten sollten auf klinische Zeichen eines gestörten Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts überwacht werden, z.B. Volumenmangel, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die bei zusätzlichem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Bei solchen Patienten sollten in angemessenen zeitlichen Abständen regelmäßige Bestimmungen der Serumelektrolyte durchgeführt werden. Bei Patienten mit Ödemen kann es bei heißem Wetter zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz verschlechtern. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika einschließlich Insulin kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Unter einer Thiazidtherapie kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden.

Thiazide können die Kalziumausscheidung über den Urin verringern und zu einer vorübergehenden leichten Erhöhung des Serum-Kalziums führen. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann Hinweis auf einen latenten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung von Nebenschilddrüsenfunktionstests abgesetzt werden.

Unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika kann es zur Erhöhung der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel kommen.

Eine Thiazidtherapie kann bei bestimmten Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht auslösen. Da Losartan den Harnsäurespiegel senkt, schwächt Losartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid die diuretikainduzierte Hyperurikämie ab.

Leberfunktionsstörung

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienter Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da sie zu einer intrahepatischen

Cholestase führen und bereits geringfügige Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ein Leberkoma auslösen können.
Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Sonstiges

Bei Patienten unter Thiaziden kann es unabhängig davon, ob eine Allergie oder ein Bronchialasthma in der Anamnese bekannt ist, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Unter der Anwendung von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCT) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCT könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCT einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCT überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Augenerkrankungen

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome umfassen das akute Einsetzen einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme des Arzneimittels auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms können auch bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Losartan

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

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid), von Kalium- oder kaliumhaltigen Salzergänzungsmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Trimethoprim-haltige Arzneimittel), zu einem Anstieg des Serum-Kaliums führen. Eine Komedikation ist daher nicht ratsam.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Natriumausscheidung beeinflussen, kann die Lithiumausscheidung verringert werden. Deshalb sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Lithiumsalzen mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eine sorgfältige Überwachung des Serum-Lithiumspiegels erfolgen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit NSAR (d.h. selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure in antiphlogistisch wirksamen Dosierungen) und nicht selektiven NSAR kann es zur Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Diuretika und NSAR das Risiko erhöhen, dass sich die Nierenfunktion bis hin zu einem akuten Nierenversagen verschlechtert und das Serum-Kalium ansteigt. Diese Kombinationen sollten besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein und nach Beginn der gleichzeitigen Therapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach ist eine Überwachung der Nierenfunktion in Erwägung zu ziehen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mit nicht-steroidalen Antirheumatika einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer behandelt werden, kann die gleichzeitige Gabe von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind im Allgemeinen reversibel.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Andere Hypotonie-induzierende Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Baclofen, Amifostin: Die gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln, die als Haupt- oder Nebenwirkung den Blutdruck senken, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Grapefruitsaft enthält Bestandteile, die CYP450-Enzyme hemmen und die Konzentration des aktiven Metaboliten von Losartan senken können, was die therapeutische Wirkung verringern kann. Der Konsum von Grapefruitsaft sollte während der Einnahme von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo vermieden werden.

Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Gabe der folgenden Arzneimittel mit Thiaziddiuretika kann es zu Wechselwirkungen kommen:

Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva

Es kann zur Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kommen.

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin)

Die Behandlung mit einem Thiazid kann die Glucosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika kann erforderlich sein. Metformin sollte mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko einer Laktatazidose infolge einer durch Hydrochlorothiazid verursachten möglichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion besteht.

Andere Antihypertonika

Additive Wirkung.

Colestyramin und Colestipol-Harze

Bei gleichzeitiger Gabe von anionischen Austauschharzen ist die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt. Einzeldosen von Colestyramin- oder Colestipolharzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85% bzw. 43%.

Kortikosteroide, ACTH

Verstärkter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie.

Blutdrucksteigernde Amine (z.B. Adrenalin)

Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf blutdrucksteigernde Amine, aber nicht in einem Ausmaß, das ihre Anwendung ausschließen würde.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin)

Möglicherweise verstärktes Ansprechen auf das Muskelrelaxans.

Lithium

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

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

Eine Dosisanpassung urikosurisch wirkender Arzneimittel kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäurespiegel erhöhen kann. Eine Dosiserhöhung von Probenecid oder Sulfipyrazon kann notwendig sein. Die gleichzeitige Anwendung eines Thiazids kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden)

Zunahme der Bioverfügbarkeit von Thiaziddiuretika durch Abnahme der gastrointestinalen Motilität und der Magenentleerungsrate.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide können die renale Ausscheidung von Zytostatika verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.

Salicylate

Bei hochdosierten Salicylaten kann Hydrochlorothiazid die toxischen Wirkungen von Salicylaten auf das Zentralnervensystem verstärken.

Methyldopa

In Einzelfällen wurde über eine hämolytische Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa berichtet.

Ciclosporin

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

Digitalisglykoside

Eine thiazidinduzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von digitalisinduzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusste Arzneimittel

Eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kaliums und EKGs wird empfohlen, wenn Losartan/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln verabreicht wird, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), sowie mit den folgenden, Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) induzierenden Arzneimitteln (einschließlich einiger Antiarrhythmika), da eine Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor für Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) ist:

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse-III-Antiarrhythmika (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 i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin i.v.)

Kalziumsalze

Thiaziddiuretika können die Serum-Kalziumspiegel aufgrund einer verminderten Ausscheidung erhöhen. Falls eine Kalziumsubstitution notwendig ist, sollten die Serum-Kalziumspiegel kontrolliert und die Kalziumdosierung entsprechend angepasst werden.

Wechselwirkungen mit Laboruntersuchungen

Wegen ihrer Wirkungen auf den Kalziumstoffwechsel können Thiazide Nebenschilddrüsenfunktionstests beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Carbamazepin

Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische Überwachung und die Überwachung der biologischen Funktionen sind erforderlich.

Jodhaltige Kontrastmittel

Bei einer diuretikainduzierten Dehydratation ist das Risiko eines akuten Nierenversagens erhöht, insbesondere bei hohen Dosen des jodhaltigen Kontrastmittels. Die Patienten sollten vor der Verabreichung rehydriert werden.

Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH, stimulierende Laxanzien oder Glycyrrhizin (enthalten in Lakritze)

Hydrochlorothiazid kann Störungen des Elektrolythaushalts verstärken, insbesondere eine Hypokaliämie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA)

Die Anwendung von AIIRA wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRA im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRA) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRA unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRA während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRA ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AIIRA eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs)

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Losartan/Hydrochlorothiazid in der Stillzeit vorliegen, wird Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen muss jedoch bedacht werden, dass es unter einer blutdrucksenkenden Therapie gelegentlich zu Schwindel oder Benommenheit kommen kann, insbesondere bei Therapiebeginn oder einer Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden entsprechend System-Organ-Klasse und Häufigkeit nach folgender Definition gruppiert:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 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-Kalium und Hydrochlorothiazid wurden keine für diese Kombination spezifischen Nebenwirkungen beobachtet. Die Nebenwirkungen beschränkten sich auf die, die bereits mit Losartan-Kalium und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet wurden.

In kontrollierten klinischen Studien bei essenzieller Hypertonie war Schwindel die einzige als arzneimittelbedingt angegebene Nebenwirkung, die mit einer Inzidenz von 1% oder mehr häufiger bei mit Losartan und Hydrochlorothiazid behandelten Patienten als unter Placebo auftrat.

Neben diesen Wirkungen wurden nach der Markteinführung des Arzneimittels die folgenden weiteren Nebenwirkungen berichtet:

System-Organklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	selten
Untersuchungen	Hyperkaliämie, Erhöhung der ALT	selten

Die folgenden, unter den Einzelkomponenten beobachteten Nebenwirkungen können potenzielle Nebenwirkungen von Losartan/ Hydrochlorothiazid sein:

Losartan

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Losartan in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

System-Organklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
---------------------------	---------------------	-------------------

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Purpura Schoenlein-Henoch, Ekchymose, Hämolysse	gelegentlich
	Thrombozytopenie	nicht bekannt
Herzerkrankungen	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Sternalgie, Angina pectoris, AV-Block Grad II, zerebraler Insult, Myokardinfarkt, Palpitationen, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern)	gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo, Tinnitus	gelegentlich
Augenerkrankungen	Verschwommensehen, Brennen/Stechen im Auge, Konjunktivitis, Sehverschlechterung	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie	häufig
	Konstipation, Zahnschmerzen, Mundtrockenheit, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen, Obstipation	gelegentlich
	Intestinales Angioödem	selten
	Pankreatitis	nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb	häufig
	Gesichtsödem, Ödeme, Fieber	gelegentlich
	Grippeartige Symptome, Unwohlsein	nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörungen	nicht bekannt

Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem einschließlich Schwellung von Larynx und Glottis mit Atembeschwerden und/oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder Zunge; bei einigen dieser Patienten wurde bereits ein Angioödem im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern berichtet.	selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit, Gicht	gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Myalgie	häufig
	Schmerzen in den Armen, Gelenkschwellungen, Knieschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Schulterschmerzen, Steifigkeit, Arthralgie, Arthritis, Coxalgie, Fibromyalgie, Muskelschwäche	gelegentlich
	Rhabdomyolyse	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	häufig
	Nervosität, Parästhesien, periphere Neuropathie, Tremor, Migräne, Synkope	gelegentlich
	Dysgeusie	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	häufig
	Angst, Angststörungen, Panikstörungen, Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen	gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen	häufig

	Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfektionen	gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Verminderte Libido, erektile Dysfunktion/ Impotenz	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Erkrankungen der Nebenhöhlen	häufig
	Beschwerden im Rachenraum, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Epistaxis, Rhinitis, verstopfte Atemwege	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie, Dermatitis, trockene Haut, Erythem, Flush, Photosensitivität, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Schwitzen	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Vaskulitis	gelegentlich
	Dosisabhängige orthostatische Effekte	nicht bekannt
Untersuchungen	Hyperkaliämie, leichte Abnahme des Hämatokriten und Hämoglobins, Hypoglykämie	häufig
	Leichte Erhöhungen des Harnstoffs im Blut und des Serum-Kreatinin-Spiegels	gelegentlich
	Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin	sehr selten
	Hyponatriämie	nicht bekannt

Hydrochlorothiazid

System-Organklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)	nicht bekannt

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Purpura, Thrombozytopenie	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen	selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie	gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
Augenerkrankungen	Vorübergehendes Verschwommensehen, Xanthopsie	gelegentlich
	Aderhauterguss, akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Atemwegserkrankungen einschließlich Pneumonitis und Lungenödem	gelegentlich
	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sialoadenitis, Krämpfe, Magenirritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Konstipation	gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Photosensitivität, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse	gelegentlich
	Kutaner Lupus erythematodes	nicht bekannt

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und der 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 Abschnitt 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

Zur Behandlung einer Überdosierung von Losartan/Hydrochlorothiazid liegen keine spezifischen Informationen vor. Die Behandlung ist symptomatisch und supportiv. Die Therapie mit Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo ist abubrechen und der Patient engmaschig zu überwachen. Empfohlene Maßnahmen sind induziertes Erbrechen, falls die Einnahme erst kürzlich erfolgte, sowie die Korrektur von Dehydrierung, Elektrolytstörungen, hepatischem Koma und Hypotonie durch allgemein anerkannte Maßnahmen.

Losartan

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie; eine Bradykardie kann infolge parasympathischer (vagaler) Stimulation auftreten. Falls eine symptomatische Hypotonie auftritt, sollte eine supportive Behandlung erfolgen.

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

Hydrochlorothiazid

Am häufigsten wurden Zeichen und Symptome beobachtet, die durch einen Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und eine Dehydratation infolge einer starken Diurese verursacht wurden. Falls zusätzlich Digitalis verabreicht wurde, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

Inwieweit Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Losartan/Hydrochlorothiazid

Wirkmechanismus

Die Komponenten von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo entfalten eine additive blutdrucksenkende Wirkung, d.h., sie senken den Blutdruck stärker als jede Komponente allein. Dieser Effekt ist vermutlich das Ergebnis der komplementären Wirkungen beider Komponenten. Darüber hinaus steigert Hydrochlorothiazid durch seine diuretische Wirkung die Plasma-Renin-Aktivität und die Aldosteronsekretion, verringert das Serum-Kalium und erhöht die Angiotensin-II-Spiegel. Losartan hemmt alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II und könnte durch die Hemmung von Aldosteron tendenziell den mit dem Diuretikum assoziierten Kaliumverlust abschwächen.

Losartan besitzt nachweislich eine leichte und vorübergehende urikosurische Wirkung. Hydrochlorothiazid führt zu mäßigen Anstiegen der Harnsäure. Die Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid führt tendenziell zu einer Abschwächung der durch Diuretika induzierten Hyperurikämie.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan/Hydrochlorothiazid hält 24 Stunden lang an. In klinischen Studien mit mindestens einjähriger Dauer hielt die blutdrucksenkende Wirkung unter kontinuierlicher Behandlung an. Trotz der deutlichen Abnahme des Blutdrucks hatte die Verabreichung von Losartan/Hydrochlorothiazid keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz. In klinischen Studien wurde nach 12-wöchiger Behandlung mit Losartan/Hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg der diastolische Blutdruck im Sitzen am Ende des Dosierungsintervalls durchschnittlich um bis zu 13,2 mmHg gesenkt.

Losartan/Hydrochlorothiazid führt bei Männern und Frauen, bei Patienten mit schwarzer und nicht schwarzer Hautfarbe sowie bei jüngeren (<65 Jahre) und älteren (≥65 Jahre) Patienten zu einer effektiven Blutdrucksenkung und ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam.

Losartan

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT₁)-Antagonist. Angiotensin II, ein starker Vasokonstriktor, ist das hauptsächliche aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin II bindet an den AT₁-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z.B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebennieren, Nieren und Herz), und entfaltet mehrere wichtige biologische Wirkungen, einschließlich Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Außerdem stimuliert Angiotensin II die Proliferation glatter Muskelzellen.

Losartan hemmt selektiv den AT₁-Rezeptor. *In vitro* und *in vivo* hemmen Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Ursprung oder vom Weg seiner Synthese.

Losartan besitzt weder eine agonistische Wirkung noch blockiert es andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation von Bedeutung sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (Kininase II), das Enzym, das Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung bradykininvermittelter unerwünschter Wirkungen.

Während der Gabe von Losartan führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninbildung zum Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Eine Zunahme der PRA führt zum Anstieg von Angiotensin II im Plasma. Trotz dieser Anstiege bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteronkonzentration erhalten, was auf eine effektive Angiotensin-II-Rezeptor-Blockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan fielen die PRA- und Angiotensin-II-Werte innerhalb von 3 Tagen wieder auf die Ausgangswerte ab.

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine weit größere Affinität zu dem AT₁-Rezeptor als zu dem AT₂-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist auf Gewichtsbasis 10- bis 40-mal wirksamer als Losartan.

In einer Studie, die speziell entwickelt wurde, um die Inzidenz von Husten bei mit Losartan behandelten und mit ACE-Hemmern behandelten Patienten zu vergleichen, war die Inzidenz von Husten bei den mit Losartan oder Hydrochlorothiazid behandelten Patienten ähnlich und signifikant niedriger als bei den mit einem ACE-Hemmer behandelten Patienten. Darüber hinaus war die Inzidenz von spontan angegebenem Husten in einer Metaanalyse von 16 klinischen Doppelblindstudien bei 4.131 Patienten bei den mit Losartan behandelten Patienten ähnlich (3,1%) wie bei den mit Placebo (2,6%) oder Hydrochlorothiazid (4,1%) behandelten Patienten, während die Inzidenz bei den mit ACE-Hemmern behandelten Patienten 8,8% betrug.

Bei nicht-diabetischen Hypertonikern mit Proteinurie reduzierte die Gabe von Losartan-Kalium signifikant die Proteinurie sowie die fraktionelle Ausscheidung von Albumin und IgG. Unter Losartan bleibt die glomeruläre Filtrationsrate erhalten und die Filtrationsfraktion wird reduziert. Losartan führt zu einer Abnahme der Serum-Harnsäure (üblicherweise <0,4 mg/dl), die auch unter Dauertherapie anhält.

Losartan hat keine Wirkung auf die autonomen Reflexe und keine anhaltende Wirkung auf das Plasma-Noradrenalin.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Herzinsuffizienz führte Losartan in Dosen von 25 mg und 50 mg zu positiven hämodynamischen und neurohormonalen Wirkungen, die durch eine Zunahme des Herzindex und eine Abnahme des pulmonalen Kapillardrucks, des systemischen Gefäßwiderstands, des mittleren systemischen arteriellen Drucks und der Herzfrequenz sowie einer Abnahme der Aldosteron- bzw. Noradrenalin-Blutspiegel gekennzeichnet waren. Das Auftreten einer Hypotonie war bei diesen herzinsuffizienten Patienten dosisabhängig.

Hypertoniestudien

In kontrollierten klinischen Studien führte die einmal tägliche Gabe von Losartan an Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie zu einer statistisch signifikanten Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Messungen des Blutdrucks 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5-6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine 24 Stunden anhaltende Blutdrucksenkung; der natürliche zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug 70-80% der Wirkung, die 5-6 Stunden nach der Gabe beobachtet wurde.

Das Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung hatte Losartan keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Herzfrequenz.

Losartan ist bei Männern und Frauen sowie bei jüngeren (unter 65 Jahren) und älteren Hypertonikern gleich wirksam.

LIFE-Studie

Die Losartan-Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, LIFE) war eine randomisierte, dreifachblinde, aktiv kontrollierte Studie an 9.193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie. Die Patienten erhielten randomisiert entweder einmal täglich 50 mg Losartan oder einmal täglich 50 mg Atenolol. Wenn der Zielblutdruck (<140/90 mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) hinzugegeben und dann bei Bedarf die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf einmal täglich 100 mg erhöht. Falls notwendig, wurden zusätzlich andere Antihypertonika mit Ausnahme von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Betarezeptorenblockern verabreicht, um den Zielblutdruck zu erreichen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Zusammensetzung aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, gemessen als Reduktion der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen wurde der Blutdruck signifikant auf ähnliche Werte gesenkt. Die Behandlung mit Losartan führte bei den Patienten, die den primären zusammengesetzten Endpunkt erreichten, im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion um 13,0% ($p=0,021$, 95% Konfidenzintervall 0,77-0,98). Dies war hauptsächlich auf eine Abnahme der Schlaganfallrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan senkte das relative Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Atenolol um 25% ($p=0,001$, 95% Konfidenzintervall 0,63-0,89). Die Rate der kardiovaskulären Todesfälle und Myokardinfarkte zeigte zwischen den Behandlungsgruppen keinen signifikanten Unterschied.

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden. In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig

beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung der Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die Elektrolytrückresorption im renalen Tubulus und erhöhen direkt die Ausscheidung von Natrium und Chlorid in ungefähr äquivalenten Mengen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid verringert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion mit der Folge einer erhöhten Kalium- und Bikarbonatausscheidung über den Urin und einer Abnahme des Serum-Kaliums. Die Renin-Aldosteron-Verknüpfung wird durch Angiotensin II vermittelt, so dass die gleichzeitige Verabreichung eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten tendenziell zu einer Umkehr des Thiaziddiuretika-assoziierten Kaliumverlusts führt.

Nach oraler Gabe tritt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein, hat ihr Maximum nach etwa 4 Stunden und hält 6-12 Stunden an. Die antihypertensive 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

Resorption

Losartan

Nach oraler Gabe wird Losartan gut resorbiert und unterliegt einem First-Pass-Metabolismus unter Bildung eines Carboxylsäure-Metaboliten und weiterer inaktiver Metaboliten. Die systemische Bioverfügbarkeit der Losartan-Tabletten beträgt ungefähr 33%. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten werden nach einer Stunde bzw. 3-4 Stunden erreicht. Bei gleichzeitiger Verabreichung des Arzneimittels mit einer standardisierten Mahlzeit wurde keine klinisch signifikante Wirkung auf das Plasmakonzentrationsprofil von Losartan beobachtet.

Verteilung

Losartan

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Metabolit sind zu $\geq 99\%$ an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter. Studien an Ratten zeigen, dass Losartan die Blut-Hirn-Schranke, wenn überhaupt, nur in geringem Umfang passiert.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke, und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

Losartan

Etwa 14% einer intravenös oder oral verabreichten Dosis von Losartan werden zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Nach oraler und intravenöser Gabe von ^{14}C -markiertem Losartan-Kalium ist die im Plasma zirkulierende Radioaktivität vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zuzuschreiben. Bei etwa 1% der untersuchten Probanden war eine geringe Umwandlung von Losartan zu seinem aktiven Metaboliten festzustellen.

Zusätzlich zu dem aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet, zu denen zwei Hauptmetaboliten zählen, die durch Hydroxylierung der Butylseitenkette entstehen, und ein Nebenmetabolit, ein N-2-Tetrazol-Glucuronid.

Elimination

Losartan

Die Plasma-Clearance von Losartan und seinem aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min. Die renale Clearance von Losartan und seinem aktiven Metaboliten liegt bei etwa 74 ml/min bzw. 26 ml/min. Nach oraler Gabe werden etwa 4% der Dosis unverändert und etwa 6% der Dosis als aktiver Metabolit mit dem Urin ausgeschieden. Bei oralen Dosen von bis zu 200 mg Losartan-Kalium verhält sich die Pharmakokinetik von Losartan und seinem aktiven Metaboliten linear.

Nach oraler Gabe nehmen die Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 2 bzw. 6-9 Stunden ab. Bei einer Dosierung von einmal täglich 100 mg kumulieren weder Losartan noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma.

Die Ausscheidung von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt biliär und renal. Nach oraler Gabe von ^{14}C -markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35% der Radioaktivität im Urin und 58% in den Fäzes wiedergefunden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern schnell über die Nieren ausgeschieden. Bei der Messung der Plasmaspiegel über mindestens 24 Stunden wurde eine Schwankung der Plasmahalbwertszeit zwischen 5,6 und 14,8 Stunden beobachtet. Mindestens 61% der oralen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Losartan-Hydrochlorothiazid

Bei älteren Hypertonikern unterscheiden sich die Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten sowie die Resorption von Hydrochlorothiazid nicht signifikant von jenen bei jungen Hypertonikern.

Losartan

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer alkoholischer Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel von Losartan und seinem aktiven Metaboliten nach oraler Gabe 5-

bzw. 1,7-fach höher als jene, die bei jungen männlichen Probanden beobachtet werden.

Pharmakokinetik-Studien zeigten, dass die AUC von Losartan bei gesunden männlichen Probanden japanischer und nicht japanischer Herkunft sich nicht unterscheidet. Die AUC des Carboxylsäure-Metaboliten (E-3174) zeigte sich jedoch offenbar bei beiden Gruppen unterschiedlich, wobei die Exposition bei den japanischen Probanden 1,5fach größer war als bei den nicht japanischen Probanden. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Weder Losartan 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 Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potenzial der Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid nach oraler Gabe wurde in Studien zur chronischen Toxizität mit bis zu sechsmonatiger Dauer an Ratten und Hunden beurteilt. Die in diesen Studien mit der Kombination beobachteten Veränderungen wurden hauptsächlich durch die Losartan-Komponente hervorgerufen. Die Verabreichung der Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid führte zu einer Abnahme der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Serum, einer Abnahme des Herzgewichts (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinalen Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien). Bei Gabe der Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid an Ratten oder Kaninchen ergab sich kein Hinweis auf Teratogenität. Eine an einer leichten Zunahme überzähliger Rippen in der F₁-Generation erkennbare fetale Toxizität wurde bei Ratten beobachtet, wenn weibliche Tiere vor und während der Gestation therapiert wurden. Wie auch in Studien mit Losartan allein festgestellt wurde, kam es zu unerwünschten Wirkungen an Feten und Neonaten, einschließlich renaler Toxizität oder Tod der Feten, wenn trächtige Ratten während der späten Gestation und/oder der Laktation mit der Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Tablettenüberzug:

Hyprolose
Hypromellose 6cP
Titandioxid (E171)
Chinolingelb, Aluminiumsalz (nur in den Stärken 50 mg/12,5 mg und 100 mg/25 mg)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo ist in weiß-opaken PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen und HDPE-Tablettenbehältnissen erhältlich.

Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 280 und 500 Filmtabletten

HDPE-Tablettenbehältnisse: 14, 30 und 500 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 50 mg/12,5 mg Filmtabletten:
79753.00.00

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/12,5 mg Filmtabletten:
79754.00.00

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Aurobindo 100 mg/25 mg Filmtabletten:
79755.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 09.05.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 04.04.2018

10. STAND DER INFORMATION

01.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig