

7. juli 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Epionira, filmovertrukne tabletter (Epione)**

**0. D.SP.NR.**

32617

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epionira

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Epionira 100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg losartankalium og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 157,9 mg lactose (som monohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (Epione)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Epionira er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med losartan eller hydrochlorthiazid alene.

**4.2 Dosering og administration**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

Dosering

Forhøjet blodtryk

Losartan og hydrochlorthiazid er ikke til brug som initial behandling, men til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med losartankalium eller hydrochlorthiazid alene.

Dosistitrering med de individuelle komponenter (losartan og hydrochlorthiazid) anbefales.

Når det er klinisk passende, kan direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes hos patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret.

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis af Epionira er én tablet af Epionira 50 mg/12,5 mg (losartankalium 50 mg/hydrochlorthiazid 12,5 mg) én gang dagligt. For patienter, som ikke reagerer tilstrækkeligt på Epionira 50 mg/12,5 mg, kan dosis øges til én tablet af Epionira 100 mg/25 mg (losartankalium 100 mg/hydrochlorthiazid 25 mg) én gang dagligt. Den maksimale dosis er én tablet af Epionira 100 mg/25 mg én gang dagligt. Generelt opnås den antihypertensive effekt inden for tre til fire uger efter påbegyndelse af behandlingen. Epionira 100/12,5 (losartankalium 100 mg/hydrochlorthiazid 12,5 mg) er tilgængelig til de patienter, der er titreret til 100 mg losartankalium, som kræver yderligere blodtrykskontrol.

Anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion og hæmodialysepatienter

Ingen initial dosisjustering er nødvendig hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (dvs. kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan/hydrochlorthiazid-tabletter anbefales ikke til hæmodialysepatienter. Losartan/hydrochlorthiazid-tabletter må ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Anvendelse til patienter med intravaskulær væskemangel

Væske- og/eller natriummangel bør korrigeres før administration af losartan/hydro­chlorthiazid-tabletter.

Anvendes til patienter med nedsat leverfunktion

Losartan/hydrochlorthiazid-tabletter er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Brug hos ældre

Dosisjustering er normalt ikke nødvendig for ældre.

*Pædiatrisk population*

Brug til børn og unge (< 18 år)

Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge. Derfor bør losartan/hydrochlor­thiazid ikke administreres til børn og unge.

Administration

Epionira kan administreres sammen med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)

Epionira-tabletter skal synkes hele med et glas vand.

Epionira kan administreres med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer, sulfonamid-afledte stoffer (som hydrochlorthiazid) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Behandlingsresistent hypokaliæmi eller hypercalcæmi
* Svært nedsat leverfunktion; cholestasis og galdeobstruktive lidelser
* Refraktær hyponatriæmi
* Symptomatisk hyperurikæmi/gigt
* 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Alvorligt nedsat nyrefunktion (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min)
* Anuri
* Samtidig brug af Epionira og lægemidler, som indeholder aliskiren er kontraindiceret til patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Losartan

*Angioødem*

Patienter med angioødem i anamnesen (hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge) bør overvåges nøje (se pkt. 4.8).

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorantagonister herunder losartan (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorantagonister. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør losartan seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

*Hypotension og intravaskulær væskemangel*

Symptomatisk hypotension, især efter den første dosis, kan forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel ved kraftig diuretika-behandling, saltrestriktion i kosten, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande bør korrigeres før administration af losartan/hydrochlorthiazid-tabletter (se pkt. 4.2 og 4.3).

*Elektrolytforstyrrelser*

Elektrolytforstyrrelser er almindelige hos patienter med nedsat nyrefunktion, med eller uden diabetes, og bør behandles. Derfor bør plasmakoncentrationerne af kalium og kreatininclearance overvåges nøje, især patienter med hjertesvigt og en kreatininclearance mellem 30-50 ml/min bør monitoreres nøje.

Det anbefales ikke at bruge kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge serumkalium (f.eks. trimethoprimholdige produkter) samtidig med losartan/hydrochlorthiazid (se pkt. 4.5).

*Nedsat leverfunktion*

Baseret på farmakokinetiske data, som viser signifikant øgede plasmakoncentrationer af losartan hos cirrosepatienter, bør losartan/hydrochlorthiazid tabletter anvendes med forsigtighed hos patienter med en anamnese med let til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen terapeutisk erfaring med losartan hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Derfor er losartan/hydrochlorthiazid-tabletter kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Som følge af hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet er ændringer i nyrefunktionen, inklusive nyresvigt, blevet rapporteret (især hos patienter, hvis nyrefunktion er afhængig af renin-angiotensin-aldosteron-systemet, såsom dem med svær hjerteinsufficiens eller allerede eksisterende nyreinsufficiens).

Som med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er der rapporteret øget karbamid og serumkreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en solitær nyre; disse ændringer i nyrefunktionen kan være reversible ved seponering af behandlingen. Losartan bør anvendes med forsigtighed til patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en solitær nyre.

*Nyretransplantation*

Der er ingen erfaring med patienter, som nyligt er nyretransplanteret.

*Primær hyperaldosteronisme*

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke reagere på antihypertensiva, der virker gennem hæmning af renin-angiotensin-systemet. Derfor frarådes brugen af losartan/hydrochlorthiazid-tabletter.

*Koronar hjertesygdom og cerebrovaskulær sygdom:*

Som med alle antihypertensiva kan et kraftigt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk kardiovaskulær og cerebrovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

*Hjertesvigt*

Hos patienter med hjertesvigt, med eller uden nedsat nyrefunktion, er der risiko for svær arteriel hypotension og (ofte akut) nedsat nyrefunktion, som der også er med andre lægemidler, der påvirker på renin-angiotensin-systemet.

*Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati*

Som med andre vasodilatorer er særlig forsigtighed indiceret hos patienter, der lider af aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

*Etniske forskelle*

Som observeret for angiotensinkonverterende enzymhæmmere er losartan og de andre angiotensin antagonister tilsyneladende mindre effektive til at sænke blodtrykket hos sorte end hos ikke-sorte, muligvis på grund af højere forekomst af lav-renin tilstande i den sorte hypertensive befolkning.

*Graviditet*

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister(AIIRAer) bør ikke initieres under graviditet. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, som har en etableret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Når graviditet er diagnosticeret, skal behandlingen med AIIRA'er seponeres øjeblikkeligt, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

*Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombineret brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for at være absolut nødvendig, bør dette kun ske under opsyn af en specialist og tæt monitorering af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

Hydrochlorthiazid

*Hypotension og elektrolyt-/væskeforstyrrelser*

Som med al antihypertensiv behandling kan symptomatisk hypotension forekomme hos nogle patienter. Patienter bør observeres for kliniske tegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser, f.eks. væskemangel, hyponatriæmi, hypokloræmisk alkalose, hypomagnesiæmi eller hypokaliæmi, som kan opstå ved interkurrent diarré eller opkastning. Periodisk bestemmelse af serumelektrolytter bør udføres med passende intervaller hos sådanne patienter. Hyponatriæmi ved overhydrering kan forekomme hos ødematøse patienter i varmt vejr.

*Metaboliske og endokrine påvirkninger*

Thiazidbehandling kan forringe glukosetolerancen. Dosisjustering af antidiabetika, inklusive insulin, kan være nødvendig (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan vise sig under thiazidbehandling.

Thiazider kan nedsætte calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage intermitterende og let forhøjelse af serumcalcium. Udtalt hypercalcæmi kan være tegn på skjult hyperparathyroi­disme. Thiazider bør seponeres, før der udføres test for biskjoldbruskkirtlens funktion.

Forøgelser i kolesterol- og triglyceridniveauer kan være forbundet med thiaziddiuretika­behandling.

Thiazidbehandling kan fremkalde hyperurikæmi og/eller gigt hos visse patienter. Losartan i kombination med hydrochlorthiazid dæmper den diuretikainducerede hyperurikæmi, fordi losartan nedsætter urinsyremængden.

*Øjenlidelser*

Choroidal effusion, akut myopia og sekundær snævervinklet glaukom:

Sulfonamid- eller sulfonamidderivater kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der resulterer i choroidal effusion med synsfeltdefekt, forbigående myopia og akut snævervinklet glaukom. Symptomer omfatter akut opstået af synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er seponering af lægemidlet hurtigst muligt. Akutte medicinske eller kirurgiske behandlinger kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for udvikling af akut snævervinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

*Akut respiratorisk toksicitet*

Meget sjældne alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) er blevet rapporteret efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikler sig typisk inden for minutter til timer efter hydrochlorthiazid indtagelse. Til at starte med omfatter symptomerne dyspnø, feber, lungeforringelse og hypotension. Hvis der er mistanke om diagnosen ARDS, bør Epionira seponeres og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke administreres til patienter, som tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

*Nedsat leverfunktion*

Thiazider bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da det kan forårsage intrahepatisk kolestase, og da mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan fremkalde leverkoma.

Losartan/hydrochlorthiazid er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

*Non-melanom hudkræft*

I to epidemiologiske studier baseret på det dansk Cancerregister er observeret en øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellecarcinom og pladecellecarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkninger kan være en mulig mekanisme for non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og rådes til regelmæssigt at tjekke deres hud for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis mistænkelige hudlæsioner observeres. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne informeres om mulige forebyggende foranstaltninger såsom at begrænse eksponering for sollys og UV-stråler og ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved biopsier til histologiske undersøgelser. Det kan også være nødvendigt at genoverveje brugen af hydrochlorthiazid hos patienter, som tidligere har oplevet non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

*Andet*

Hos patienter, der får thiazider, kan overfølsomhedsreaktioner forekomme med eller uden allergi eller bronkial astma i anamnesen. Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er blevet rapporteret ved behandling med thiazider.

*Hjælpestoffer*

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Losartan

Det har været rapporteret, at rifampicin og fluconazol reducerede koncentrationen af aktiv metabolit. De kliniske konsekvenser af disse interaktioner er ikke blevet evalueret.

Som med andre lægemidler, der blokerer angiotensin-II eller dets virkning, kan samtidig brug af kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren, amilorid), kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium eller andre lægemidler, der kan øge serumkalium (f.eks. produkter indeholdende trimethoprim) føre til stigninger i serumkalium. Samtidig medicinskbehandling er ikke tilrådeligt.

Som med andre lægemidler, der påvirker udskillelsen af natrium, kan lithiumudskillelsen være reduceret. Derfor bør serum lithium niveauer overvåges grundigt, hvis lithiumsalte skal administreres sammen med angiotensin-II-receptorantagonister.

Når angiotensin-II-antagonister administreres samtidigt med NSAID (dvs. selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser) og ikke-selektive NSAID, kan der forekomme svækkelse af den antihypertensive effekt. Samtidig brug af angiotensin-II-antagonister eller diuretika og NSAID'er kan føre til en øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder mulig akut nyresvigt og stigning af serumkalium, især hos patienter med eksisterende dårlig nyrefunktion. Kombinationen bør administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter påbegyndelse af samtidig behandling samt periodisk herefter.

Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion, som er i behandling med NSAID, herunder selektive COX-2-hæmmere, kan samtidig administration af angiotensin-II-receptorantagonister resultere i en yderligere forværring af nyrefunktionen. Disse virkninger er normalt reversible.

Data fra kliniske forsøg har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved kombineret brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere frekvens af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusiv akut nyresvigt) sammenlignet med brugen af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Andre stoffer, der inducerer hypotension, såsom tricykliske antidepressiva, antipsykotika, baclofen, amifostin: Samtidig brug med disse lægemidler, hvis virkning eller bivirkning er at sænke blodtrykket, kan øge risikoen for hypotension.

Grapefrugtjuice indeholder komponenter, der hæmmer CYP450-enzymer og kan sænke koncentrationen af den aktive metabolit af losartan, hvilket kan reducere den terapeutiske effekt. Indtagelse af grapefrugtjuice bør undgås, mens du tager losartan/hydrochlorthiazid-tabletter.

Hydrochlorthiazid

Følgende lægemidler kan interagere med thiazid diuretika, når de gives samtidigt:

*Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva*

Potentiering af ortostatisk hypotension kan forekomme.

*Antidiabetika (orale midler og insulin)*

Behandlingen med et thiazid kan påvirke glukosetolerancen. Dosisjustering af det antidiabetiske lægemiddel kan være påkrævet. Metformin bør anvendes med forsigtighed på grund af risikoen for laktatacidose induceret af mulig funktionelt nyresvigt, der er forbundet med hydrochlorthiazid.

*Andre antihypertensiva*

Additiv effekt.

*Cholestyramin og colestipolresiner*

Absorptionen af hydrochlorthiazid er nedsat ved tilstedeværelse af anionbytterresiner. Enkeltdoser af enten cholestyramin- eller colestipolresiner binder hydrochlorthiazid og reducerer dets absorption fra mave-tarm-kanalen med henholdsvis op til 85 og 43 procent.

*Kortikosteroider, ACTH*

Øget elektrolytdepletering, især hypokalæmi.

*Pressoraminer (f.eks. adrenalin)*

Mulig nedsat respons på pressoraminer, men ikke tilstrækkelig til at udelukke deres anvendelse.

*Skeletmuskelafslappende midler, nondepolariserende (f.eks. tubocurarin)*

Mulighed for øget respons på muskelafslappende midler.

*Lithium*

Diuretika reducerer den renale udskillelse af lithium og tilføjer en høj risiko for lithium toksicitet; samtidig brug anbefales ikke.

*Lægemidler til behandling af gigt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)*

Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af serumurinsyre. Forøgelse af dosis af probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af et thiazid kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

*Antikolinerge lægemidler (f.eks. atropin, biperiden)*

Stigning i biotilgængeligheden over for thiazidtypediuretika ved at nedsætte gastrointestinal motilitet og mavetømningshastighed.

*Cytotoksiske midler (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat)*

Thiazider kan reducere den renale udskillelse af cytotoksiske lægemidler og forstærke deres myelosuppressive virkning.

*Salicylater*

I tilfælde af høje doser af salicylater kan hydrochlorthiazid forstærke salicylaternes toksiske virkning på centralnervesystemet.

*Methyldopa*

Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.

*Cyclosporin*

Samtidig behandling med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og gigtlignende komplikationer.

*Digitalisglykosider*

Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesæmi kan fremme forekomsten af digitalisinduceret hjertearytmier.

*Lægemidler påvirket af serumkaliumforstyrrelser*

Periodisk monitorering af serumkalium og EKG anbefales, når losartan/hydrochlorthiazid administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalisglykosider og antiarytmika) og med følgende torsade de pointes (ventrikulær takykardi) inducerende lægemidler, (der inducerer nogle antiarrhyudmica) idet hypokaliæmi er en disponerende faktor for torsades de pointes (ventrikulær takykardi):

* Klasse Ia antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid).
* Klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
* Nogle antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
* Andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).

*Calciumsalte*

Thiazid diuretika kan øge serumcalciumkoncentrationen på grund af nedsat udskillelse. Hvis calciumtilskud skal ordineres, bør serumcalciumkoncentrationen overvåges, og calciumdosis skal justeres tilsvarende.

*Laboratorietest interaktioner*

På grund af deres indvirkning på calciummetabolismen kan thiazider interferere med parathyreoideaprøver (se pkt. 4.4).

*Carbamazepin*

Risiko for symptomatisk hyponatriæmi. Klinisk og biologisk overvågning er påkrævet.

*Jodholdigt kontrastmiddel*

Ved diuretika-induceret dehydrering er der øget risiko for akut nyresvigt, især ved høje doser af jodproduktet. Patienterne skal rehydreres før administrationen.

*Amphotericin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH, stimulerende afføringsmidler eller glycyrrhizin (findes i lakrids)*

Hydrochlorthiazid kan forstærke elektrolytforstyrrelser, især hypokaliæmi.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):*

|  |
| --- |
| Anvendelse af AIIRA'er frarådes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Anvendelsen af AIIRA'er er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4). |

Epidemiologiske evidens for risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester har ikke været konklusive; dog kan en lille stigning i risikoen ikke udelukkes. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data om risikoen med angiotensin II-receptorhæmmere (AIIRA), kan lignende risici være forbundet med denne klasse af lægemidler. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternative antihypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Når graviditet er diagnosticeret, bør behandling med AIIRA'er seponeres omgående, og om hensigtsmæssigt bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for AIIRA i 2. og 3. trimester er kendt for at inducere human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinkelse af kranie-ossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis eksponering for AIIRA'er er forekommet fra graviditetens 2. trimester, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRA'er, bør observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Hydrochlorthiazid*:

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, især i første trimester. Dyreforsøg er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på den farmakologiske virkningsmekanisme af hydrochlorthiazid kan dets anvendelse i 2. og 3. trimester kan kompromittere føto-placental perfusion og kan forårsage føtale og neonatale virkninger såsom gulsot, elektrolytforstyrrelser og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til svangerskabsødem, svangerskabshypertension eller præeklampsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placenta hypoperfusion, uden en gavnlig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder undtagen i sjældne situationer, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Amning

*Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):*

Da der ikke er tilgængelig information om brugen af Epionira under amning, anbefales Epionira ikke, og alternative behandlinger med bedre etablerede sikkerhedsprofiler under amning er at foretrække, især når man ammer et nyfødt eller for tidligt spædbarn.

*Hydrochlorthiazid:*

Hydrochlorthiazid udskilles i modermælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brug af Epionira under amning anbefales ikke. Hvis Epionira anvendes under amning, skal dosis holdes så lav som muligt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Men når man kører bil eller betjener maskiner, skal man huske på, at svimmelhed eller døsighed lejlighedsvis kan forekomme, når man tager antihypertensiv behandling, især ved påbegyndelse af behandlingen, eller når dosis øges.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne nedenfor er klassificeret, hvor det er hensigtsmæssigt, i henhold til systemorganklasse og hyppighed i overensstemmelse med følgende konvention:

Meget almindelig: (≥1/10)

Almindelig: (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig: (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden: (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden: (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

I kliniske studier med losartan-kaliumsalt og hydrochlorthiazid blev der ikke observeret bivirkninger specielt associeret til kombinationsbehandlingen. Bivirkningerne var begrænset til dem, der tidligere er observeret med losartankaliumsalt og/eller hydrochlorthiazid.

I kontrollerede kliniske studier for essentiel hypertension var svimmelhed den eneste bivirkning, der blev rapporteret som lægemiddelrelateret, og som forekom med en incidensm, som var hyppigere end for placebo hos 1 % eller flere af patienterne, der blev behandlet med losartan og hydrochlorthiazid.

Ud over disse bivirkninger er yderligere bivirkninger rapporteret efter introduktionen af produktet på markedet. Disse er:

*Lever-galdeveje*

Sjælden: Hepatitis

*Undersøgelser*

Sjælden: Hyperkaliæmi, forhøjet ALAT

Bivirkningerne, der er set med en af komponenterne og som kan være potentielle bivirkninger ved losartankalium/hydrochlorthiazid, er følgende:

Losartan:

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret for losartan i kliniske studier og efter markedsføring:

*Blod og lymfesystem*

Ikke almindelig: Anæmi, Schönlein-Henochs purpura, ekkymose, hæmolyse.

Ikke kendt: Trombocytopeni

*Immunsystemet*

Sjælden: Overfølsomhed: Anafylaktiske reaktioner, angioødem inklusive hævelse af larynx og glottis, der forårsager luftvejsobstruktion og/eller hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge; hos nogle af disse patienter var der tidligere rapporteret angioødem i forbindelse med administration af anden medicin, herunder ACE-hæmmere

*Metabolisme og ernæring*

Ikke almindelig: Anoreksi, gigt

*Psykiatriske forstyrelser*

Almindelig: Søvnløshed

Ikke almindelig: Angst, angstlidelse, panikangst, forvirring, depression, unormale drømme, søvnforstyrrelse, somnolens, hukommelsessvækkelse

*Nervesystemet*

Almindelig: Hovedpine, svimmelhed

Ikke almindelig: Nervøsitet, paræstesi, perifer neuropati, tremor, migræne, synkope

Ikke kendt: Dysgeusi

*Øjne*

Ikke almindelig: sløret syn, brænden/stikken i øjnene, konjunctivitis, nedsat synskarphed

*Øre- og labyrint*

Ikke almindelig: Vertigo, tinnitus

*Hjerte*

Ikke almindelig: Hypotension, ortostatisk hypotension, sternalgi, angina pectoris, AV-blok af 2. grad, cerebrovaskulær hændelse, myokardieinfarkt, palpitation, arytmier (atrieflimren, sinus bradykardi, takykardi, ventrikulær takykardi, ventrikulær fibrillation)

*Vaskulære sygdomme*

Ikke almindelig: Vaskulitis

Ikke kendt: Dosisrelaterede ortostatiske virkninger

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Almindelig: Hoste, øvre luftvejsinfektion, stoppet næse, sinuitis, sinuslidelser

Ikke almindelig: Gener i svælget, pharyngitis, laryngitis, dyspnø, bronkitis, epistaxis, rhinitis, respiratorisk kongestion

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: Mavesmerter, kvalme, diarré, dyspepsi

Ikke almindelig: Konstipation, tandsmerter, mundtørhed, flatulens, gastritis, opkastning, obstipation

Sjælden: Intestinalt angioødem

Ikke kendt: Pancreatitis

*Lever og galdeveje*

Ikke kendt: Abnorm leverfunktion.

*Hud- og subkutane vævssygdomme*

Ikke almindelig: Alopeci, dermatitis, tør hud, erythema, rødmen, lysfølsomhed, pruritus, udslæt, nældefeber, svedtendens

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Almindelig: Muskelkramper, rygsmerter, smerter i benene, myalgi

Ikke almindelig: smerter i armene, ledhævelse, smerter i knæ, knogle-, led- og muskelsmerter, skuldersmerter, stivhed, artralgi, arthritis, koksalgi, fibromyalgi, muskelsvaghed

Ikke kendt: Rhabdomyolyse

*Nyre- og urinveje*

Almindelig: Nedsat nyrefunktion, nyresvigt

Ikke almindelig: Nykturi, hyppig vandladning, urinvejsinfektion

*Det reproduktive system og mammae*

Ikke almindelig: Nedsat libido, erektil dysfunktion/impotens

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig: Asteni, træthed, brystsmerter

Ikke almindelig: Ansigtsødem, ødemer, feber

Ikke kendt: Influenzalignende symptomer, utilpashed

*Undersøgelser*

Almindelig: Hyperkaliæmi, mild reduktion af hæmatokrit og hæmoglobin, hypoglykæmi

Ikke almindelig: lille stigning i urinstof og serumkreatinin koncentrationen.

Meget sjælden: stigning i leverenzymer og bilirubin.

Ikke kendt: Hyponatriæmi

Hydrochlorthiazid

*Benigne, maligne eller uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)*

Ikke kendt: non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)

*Blod og lymfesystem*

Ikke almindelig: Agranulocytose, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, leukopeni, purpura, trombocytopeni

*Immunsystemet*

Sjælden: Anafylaktisk reaktion

*Metabolisme og ernæring*

Ikke almindelig: Anoreksi, hyperglykæmi, hyperurikæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi

*Psykiatriske lidelser*

Ikke almindelig: Søvnløshed

*Nervesystemet*

Almindelig: Cefalalgi

*Øjne*

Ikke almindelig: Forbigående sløret syn, xantopsi

Ikke kendt: Choroidal effusion, akut myopi, akut snævervinklet glaukom

*Vaskulære sygdomme*

Ikke almindelig: Nekrotiserende angiitis (vaskulitis, kutan vaskulitis)

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Ikke almindelig: Luftvejssygdomme, herunder pneumonitis og lungeødem

Meget sjælden: Akut respiratorisk distress-syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4).

*Mave-tarm-kanalen*

Ikke almindelig: Sialoadenitis, spasmer, maveirritation, kvalme, opkastning, diarré, obstipation

*Lever og galdeveje*

Ikke almindelig: Ikterus (intrahepatisk galdestase), pankreatitis

*Hud- og subkutane vævs*

Ikke almindelig: Lysfølsomhed, nældefeber, toksisk epidermal nekrolyse

Ikke kendt: Kutan lupus erythematosus

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke almindelig: Muskelkramper

*Nyre- og urinveje*

Ikke almindelig: Glucosuri, interstitiel nefritis, renal dysfunktion, nyresvigt

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ikke almindelig: Feber, svimmelhed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Non-melanom hudcancer: Baseret på tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og Non-melanom hudcancer (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er findes ingen specifik information tilgængelig om behandling af overdosering med Epionira. Behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandling med Epionira bør seponeres og patienten observeres nøje. Hvis indtagelsen er sket for kort tid siden, foreslås det at fremkalde opkastning. Korrektion af væske- og elektrolytbalance, hepatisk koma og hypotension behandles henhold til gældende procedurer.

Losartan

Begrænsede data er tilgængelige med hensyn til overdosering hos mennesker. Den mest sandsynlige manifestation ved overdosering vil være hypotension og takykardi; bradykardi kan opstå fra parasympatisk (vagus) stimulation. Hvis symptomatisk hypotension skulle opstå, bør understøttende behandling indsættes.

Hverken losartan eller den aktive metabolit kan fjernes ved hæmodialyse.

Hydrochlorthiazid

De mest almindelige observerede tegn og symptomer er dem, der er forårsaget af elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering som følge af kraftig diurese. Hvis digitalis også er blevet administreret, kan hypokaliæmi forstærke hjertearytmier.

Det er ikke fastlagt i hvor høj grad, hydrochlorthiazid kan fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kombination af angiotensin-II-receptor (type AT1)-antagonist og thiaziddiuretika, antihypertensiv, ATC-kode: C09DA01.

Losartan/hydrochlorthiazid

Komponenterne i losartan/hydrochlorthiazid har vist sig at have en additiv virkning på reduktion af blodtryk, således at blodtrykket reduceres mere end ved brug af komponenterne alene. Denne effekt menes at være et resultat af de komplementære mekanismer hos begge komponenter. Som resultat af den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid øges plasmareninaktiviteten og aldosteronsekretionen, serumkalium falder og koncentrationen af angiotensin II øges. Administration af losartan blokerer for alle de fysiologisk relevante virkninger af angiotensin II, og ved hæmning af aldosteron kan dette måske forstærke det tab af kalium, som er associeret med diuretika.

Losartan har vist sig at have en mild og forbigående urikosurisk effekt. Hydrochlorthiazid har vist sig at forårsage beskedne stigninger i urinsyre. Kombinationen af losartan og hydrochlorthiazid har en tendens til at svække den diuretika-inducerede hyperurikæmi.

Den antihypertensive virkning af losartan/hydrochlorthiazid opretholdes i 24-timer. I kliniske studier af mindst et års varighed blev den antihypertensive effekt opretholdt med fortsat behandling. På trods af det signifikante fald i blodtrykket havde administration af losartan/hydrochlorthiazid ingen klinisk signifikant effekt på hjertefrekvensen. I kliniske studier, efter 12 ugers behandling med losartankalium 50 mg/hydrochlorthiazid 12,5 mg, blev det laveste diastoliske blodtryk reduceret med et gennemsnit på op til 13,2 mmHg. Losartan/hydrochlorthiazid er effektivt til at sænke blodtrykket hos mænd og kvinder, sorte og ikke-sorte og hos yngre (<65 år) og ældre (≥65 år) patienter og er effektivt ved alle grader af hypertension.

Losartan

Losartan er en syntetisk fremstillet oral angiotensin-II receptor (type AT1) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, er det primære aktive hormon i renin-angiotensin-systemet og en vigtig determinant for patofysiologien af hypertension. Angiotensin II binder sig til AT1-receptoren, der findes i mange væv (f.eks. vaskulær glat muskulatur, binyrer, nyrer og hjertet) og fremkalder flere vigtige biologiske handlinger, herunder vasokonstriktion og frigivelse af aldosteron. Angiotensin II stimulerer også formeringen af celler i den glatte muskelatur.

Losartan blokerer selektivt AT1-receptoren. In vitro og in vivo virker losartan og dets farmakologisk aktive carboxylsyremetabolit E-3174 alle fysiologisk relevante virkninger af angiotensin II, uanset kilden eller syntesevejen.

Losartan har ingen agonistisk virkning og blokerer heller ikke andre hormonreceptorer eller ionkanaler, der er vigtige for kardiovaskulær regulering. Desuden hæmmer losartan ikke ACE (kininase II), det enzym, der nedbryder bradykinin.

Der er således ingen stigning i bradykinin-medierede bivirkninger.

Under administration af losartan fører fjernelse af angiotensin II-negativ feedback på reninsekretion til øget plasma-renin-aktivitet (PRA). Forøgelse af PRA fører til en stigning i angiotensin II i plasma. På trods af disse stigninger opretholdes antihypertensiv aktivitet og suppression af plasmaaldosteron koncentrationen, hvilket indikerer effektiv angiotensin II-receptorblokade. Efter seponering af losartan faldt PRA- og angiotensin II-værdierne inden for 3 dage til baseline-værdierne.

Både losartan og dets vigtigste aktive metabolit har en langt større affinitet til AT1-receptoren end til AT2-receptoren. Den aktive metabolit er 10 til 40 gange mere aktiv end losartan på vægtbasis.

I et studie specielt designet til at vurdere forekomsten af hoste hos patienter behandlet med losartan sammenlignet med patienter behandlet med ACE-hæmmere, var forekomsten af hoste rapporteret af patienter, der fik losartan eller hydrochlorthiazid, ens og var signifikant mindre end hos patienter behandlet med en ACE-hæmmer. I en samlet analyse af 16 dobbeltblindede kliniske forsøg med 4131 patienter var forekomsten af spontant rapporteret hoste hos patienter behandlet med losartan desuden den samme (3,1 %) som for patienter behandlet med placebo (2,6 %) eller hydrochlorthiazid (4,1 %), hvorimod forekomsten med ACE-hæmmere var 8,8 %.

Hos ikke-diabetiske hypertensive patienter med proteinuri, resulterede administration af losartankalium signifikant reduktion i proteinuri, fraktioneret ekstretion af albumin og IgG. Losartan opretholder glomerulær filtrationshastighed og reducerer filtrationsfraktionen. Generelt forårsager losartan et fald i serumurinsyre (sædvanligvis <0,4 mg/dL), som var vedvarende under kronisk behandling.

Losartan har ingen virkning på autonome reflekser og ingen vedvarende effekt på noradrenalin i plasma.

Hos patienter med venstre ventrikelsvigt, gav 25 mg og 50 mg doser af losartan positive hæmodynamiske og neurohormonelle effekt karakteriseret ved en stigning i hjerteindeks og fald i lungekapillærtryk, systemisk vaskulær modstand, gennemsnitlig systemisk arterielt tryk og hjerterytme og en reduktion i cirkulerende niveauer af henholdsvis aldosteron og noradrenalin. Forekomsten af hypotension var dosisrelateret hos patienter med hjertesvigt.

Hypertension undersøgelser

I kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor losartan blev administreret losartan én gang dagligt til patienter med mild til moderat essentiel hypertension, opnåedes statistisk signifikant reduktion systolisk og diastolisk blodtryk. Blodtryksmåling 24 timer efter dosering i forhold til 5-6 timer efter dosering viste reduktion af blodtrykket i løbet af 24 timer; den naturlige døgnrytme blev bibeholdt. Blodtryksreduktion ved slutningen af doseringsintervallet var 70 – 80 % af effekten set 5-6 timer efter dosering.

Seponering af losartan hos hypertensive patienter resulterede ikke i en brat stigning i blodtrykket (rebound). På trods af det markante fald i blodtrykket havde losartan ingen klinisk signifikant effekt på hjertefrekvensen.

Losartan er lige effektivt hos mænd og kvinder og hos yngre (under 65 år) og ældre hypertensive patienter.

LIFE-studie

*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE)-studiet var et randomiseret, trippelblindet, aktivt kontrolleret studie med 9193 hypertensive patienter i alderen 55 til 80 år med EKG-dokumenteret venstre ventrikelhypertrofi.

Patienterne blev randomiseret til losartan én gang dagligt 50 mg eller én gang daglig atenolol 50 mg. Hvis det forud fastsatte blodtryk (<140/90 mmHg) ikke blev nået, blev hydrochlorthiazid (12,5 mg) tilføjet først, og om nødvendigt blev dosis af losartan eller atenolol derefter øget til 100 mg én gang dagligt. Andre antihypertensiva, med undtagelse af ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister eller betablokkere, blev tilsat, hvis det var nødvendigt for at nå målblodtrykket.

Den gennemsnitlige opfølgningstid var 4,8 år.

Det primære effektmål var sammensætningen af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet målt ved en reduktion i den kombinerede forekomst af kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt. Blodtrykket blev signifikant sænket til lignende niveauer i de to grupper. Behandling med losartan resulterede i en risikoreduktion på 13,0 % (p=0,021, 95 % konfidensinterval 0,77-0,98) sammenlignet med atenolol for patienter, der nåede det primære sammensatte endepunkt. Dette skyldtes hovedsageligt en reduktion af forekomsten af slagtilfælde. Behandling med losartan reducerede risikoen for slagtilfælde med 25 % i forhold til atenolol (p=0,001, 95 % konfidensinterval 0,63-0,89). Hyppigheden af kardiovaskulær død og myokardieinfarkt var ikke signifikant forskellige mellem behandlingsgrupperne.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

I to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone og i kombination med Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersøgt brugen af kombinationen af en ACE-hæmmer med en angiotensin-II receptorblokker.

ONTARGET var en studie udført med patienter med en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom eller type 2 diabetes mellitus ledsaget af tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var en studie af patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier har ikke vist nogen signifikant gavnlig effekt på nyre- og/eller kardiovaskulære udfald og dødelighed, mens der blev observeret en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension sammenlignet med monoterapi. På grund af deres lignende farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidig til patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and* *Renal Disease Endpoints*) var et studie, der skulle teste fordelen ved at tilføje aliskiren til en standardbehandling af en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorblokker hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, hjerte-kar-sygdom eller begge dele. Studiet blev afsluttet tidligt på grund af en øget risiko for bivirkninger. Kardiovaskulær død og slagtilfælde var begge numerisk hyppigere i aliskirengruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger af interesse (hyperkalæmi, hypotension og nyreinsufficiens) blev rapporteret hyppigere i aliskirengruppen end i placebogruppen.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag den antihypertensive virkning af thiaziddiuretika er ikke fuldt ud kendt. Thiazider påvirker de renale tubulære mekanismer for elektrolytreabsorption, hvilket direkte øger udskillelsen af natrium og klorid i omtrent ækvivalente mængder. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumen, øger plasmareninaktiviteten og øger aldosteronsekretionen med deraf følgende stigninger i urinkalium- og bicarbonattab og fald i serumkalium. Renin-aldosteronbindingen medieres af angiotensin-II, og derfor er der tendens til at kaliumtabet, der er forbundet med thiaziddiuretika, ændres, når en angiotensin-II-receptorantagonist gives samtidigt.

Diuresen indtræder inden for 2 timer efter oral administration, topper efter ca. 4 timer og holder ca. 6-12 timer. Den antihypertensive virkning varer ved i op til 24 timer.

Non-melanom hudkræft:

Baseret på tilgængelige data fra epidemiologiske undersøgelser er der observeret kumulativ dosisafhængig sammenhæng mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. En undersøgelse inkluderede en population bestående af 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom matchet med henholdsvis 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stor brug af hydrochlorthiazid (≥50.000 mg kumulativ) var forbundet med en justeret OR på 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Et klart kumulativt dosisresponsforhold blev observeret for både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig sammenhæng mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en *risk set sampling*-strategi. Et kumulativt dosis-respons-forhold blev påvist med en justeret OR 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6) stigende til OR 3,9 (3,0-4,9) for høj brug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) for den højeste kumulativ dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

*Losartan*

Efter oral administration absorberes losartan godt og undergår *firstpass* metabolisme, hvorved der dannes en aktiv carboxylsyremetabolit og andre inaktive metabolitter. Den systemiske biotilgængelighed af losartantabletter er ca. 33 %. Losartans og dets aktive metabolits gennemsnitlige maksimalkoncentration nås i løbet af henholdsvis 1 time og 3-4 timer. Der er ingen klinisk signifikant effekt på plasmakoncentrationsprofilen, når losartan giver sammen med et standardiseret måltid.

Distribution

*Losartan*

Både losartan og dets aktive metabolit binder ≥99 % til plasmaproteiner, primært albumin. Losartans fordelingsvolumen er 34 liter. Undersøgelser med rotter viser, at losartan næppe passerer blod-hjernebarrieren.

*Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod-hjernebarrieren og udskilles i modermælk.

Biotransformation

*Losartan*

Omkring 14 % af en intravenøs eller oralt administreret dosis af losartan omdannes til dets aktive metabolit. Efter oral og intravenøs administration af 14C-mærket losartankalium, er cirkulerende plasmaradioaktivitet primært knyttet til losartan og dets aktive metabolit. Minimal omdannelse af losartan til dets aktive metabolit blev set i ca. en procent af de undersøgte personer.

Ud over den aktive metabolit dannes inaktive metabolitter, herunder to hovedmetabolitter dannet ved hydroxylering af butylsidekæden og en mindre metabolit, en N-2 tetrazolglucuronid.

Elimination:

*Losartan*

Plasmaclearance af losartan og dets aktive metabolit er henholdsvis ca. 600 ml/min og 50 ml/min. Losartans og dets aktive metabolits renalclearance er henholdsvis ca. 74 ml/min og 26 ml/min. Når losartan administreres oralt, udskilles ca. 4 % af dosis uændret i urinen, og ca. 6 % af dosis udskilles via urinen som aktiv metabolit. Losartans og dets aktive metabolits farmakokinetik er lineær med orale doser af losartankalium på op til 200 mg.

Efter oral administration falder plasmakoncentrationerne af losartan og dets aktive metabolit polyeksponentielt med en terminal halveringstid på henholdsvis ca. 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering én gang dagligt med 100 mg akkumuleres hverken losartan eller dets aktive metabolit signifikant i plasma.

Udskillelse både via galde og urin bidrager til elimination af losartan og dets metabolitter. Efter en oral dosis 14C-mærket losartan til mennesker, blev ca. 35 % af radioaktiviteten genfundet i urin og 58 % i fæces.

*Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtigt via nyrerne. Når plasmaniveauer er blevet fulgt i mindst 24 timer, er plasmahalveringstiden blevet observeret at variere mellem 5,6 og 14,8 timer. Mindst 61 % af den orale dosis elimineres uændret inden for 24 timer.

Patientkarakteristika

*Losartan-Hydrochlorthiazid*

Losartans og dets aktive metabolits plasmakoncentration samt absorptionen af hydrochlorthiazid hos ældre hypertensive patienter var ikke signifikant forskellig fra den, der sås hos unge hypertensive patienter.

*Losartan*

Efter oral administration hos patienter med mild til moderat alkoholisk levercirrose var plasmakoncentrationerne af losartan og dets aktive metabolit henholdsvis 5 og 1,7 gange højere end dem, der ses hos unge mandlige frivillige.

Farmakokinetiske undersøgelser viste, at AUC for losartan hos raske, japanske og ikke-japanske mandlige forsøgspersoner ikke er forskellig. Imidlertid ser AUC af carboxylsyremetabolitten (E-3174) ud til at være forskellig mellem de to grupper, med en ca. 1,5 gange højere eksponering hos japanske forsøgspersoner end hos ikke-japanske forsøgspersoner. Den kliniske betydning af disse resultater kendes ikke.

Hverken losartan eller den aktive metabolit kan fjernes ved hæmodialyse.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af generel farmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet. Det toksiske potentiale af kombinationen af losartan/hydrochlorthiazid blev evalueret i kroniske toksicitetsundersøgelser i op til seks måneders varighed hos rotter og hunde efter oral administration, og ændringerne observeret i disse studier med kombinationen blev hovedsageligt forårsaget af losartankomponenten. Administration af losartan/hydro­chlorthiazid-kombinationen inducerede et fald i parametrene for røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), en stigning i urea-N i serum, et fald i hjertevægt (uden en histologisk korrelat) og gastrointestinale ændringer (slimhindelæsioner, sår, erosioner, blødninger).

Der var ingen tegn på teratogenicitet hos rotter eller kaniner behandlet med losartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Føtal toksicitet hos rotter, som påvist af en let stigning i overtallige ribben i F1-generationen, blev observeret, når hunner blev behandlet før og under hele graviditeten. Som observeret i studier med losartan alene forekom uønskede føtale og neonatale reaktioner, herunder nyretoksicitet og føtal død, når gravide rotter blev behandlet med losartan/hydrochlorthiazid-kombinationen under sent drægtighed og/eller diegivning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Kerne**:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460a)

Prægelatineret majsstivelse

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat (E572)

**Overtræk (100/12,5 mg):**

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ikke i temperatur over 30 ºC.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Epione Medicine ApS

Kanalholmen 14L

2650 Hvidovre

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

73462

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. juli 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-