

28. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Losarstad Comp, filmovertrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

 25254

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Losarstad Comp

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Losarstad Comp 100 mg/12,5 mg

Hver tablet indeholder 100 mg losartankalium ækvivalent til 91,52 mg losartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 231,60 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

*Losarstad Comp 100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter*

Hvide, ovale, bikonvekse tabletter.

Tabletterne kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Hypertension

Losartan og hydrochlorthiazid anvendes ikke til 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 hensigtsmæssigt, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination hos patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret.

Normal vedligeholdelsesdosis for losartan/hydrochlorthiazid er en tablet à 50 mg/12,5 mg en gang daglig. Til patienter, som ikke reagerer hensigtsmæssigt på losartan/hydrochlor­thiazid 50 mg/12,5 mg, kan dosis øges til en tablet à losartan/hydrochlorthiazid 100/25 mg en gang daglig. Maksimal daglig dosis er en losartan/hydrochlorthiazid 100 mg/25 mg tablet en gang daglig.

Generelt opnås den antihypertensive virkning inden for 3-4 uger efter initiering af behandling. Losartan/hydrochlorthiazid 100/12,5 mg er tilgængelig for de patienter, som titreres til 100 mg losartan, og som har brug for yderligere blodtrykskontrol.

Patienter med nyreinsufficiens og patienter i hæmodialyse

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med moderat nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan/hydrochlorthiazid-tabletter bør ikke anvendes til patienter i hæmodialyse. Losartan/hydrochlorthiazid-tabletter må ikke anvendes til patienter med svær nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Patienter med intravaskulær væskemangel

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

Patienter med leverinsufficiens

Losartan/hydrochlorthiazid er kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

Brug til ældre

Dosisjustering er normalt ikke nødvendigt hos ældre.

Pædiatrisk population

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

Indgivelsesmåde

Til oralt brug.

Losartan/hydrochlorthiazid filmovertrukne tabletter skal sluges hele (må ikke tygges) en gang daglig med et glas vand.

Losartan/hydrochlorthiazid kan administreres med heller uden mad.

Losartan/hydrochlorthiazid kan tages samtidigt med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for den aktive substans, sulfonamid-afledte stoffer (som hydrochlorthiazid) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1
* Behandlingsresistent hypokaliæmi eller hyperkalcæmi.
* Svær leverinsufficiens; cholestasis og biliære obstruktionsforstyrrelser.
* Refraktær hyponatriæmi.
* Symptomatisk hyperurikæmi/arthritis urica.
* 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Svær leverinsufficiens (dvs. kreatininclearance <30 ml/min).
* Anuri.
* Samtidig brug af losartan/hydrochlorthiazid og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos 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 monitoreres nøje (se pkt. 4.8).

*Intestinalt angioødem*

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 første dosis, kan forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel ved kraftig behandling med diuretika, saltrestriktiv diæt, diarré eller opkastning. Disse tilstande bør korrigeres før administration af losartan/­hydro­chlorthiazid tabletter (se pkt. 4.2 og 4.3).

*Elektrolytforstyrrelser*

Elektrolytforstyrrelser er almindeligt forekommende hos patienter med nyreinsufficiens, med eller uden diabetes, og bør behandles. Derfor bør kaliums plasmakoncentration såvel som kreatininclearance monitoreres tæt, især patienter med hjertesvigt og kreatinin­clearance på 30-50 ml/min bør monitoreres tæt.

Brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud og kaliumholdige salterstatninger sammen med losartan/hydrochlorthiazid anbefales ikke (se pkt. 4.5).

*Leverinsufficiens*

Baseret på farmakokinetiske data, som viser signifikant forhøjede plasmakoncentrationer af losartan hos cirrhotiske patienter, bør losartan/hydrochlorthiazid anvendes med forsigtighed hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens i anamnesen. Der er ingen terapeutisk erfaring med losartan til patienter med svær leverinsufficiens. Derfor bør losartan/hydrochlorthiazid ikke gives til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

*Nyreinsufficiens*

Som følge af hæmningen af renin-angiotensin-systemet, er der rapporteret forandringer i nyrefunktionen herunder nyresvigt (især hos patienter hvis nyrefunktion er afhængig af renin-angiotensin-aldosteron-systemet, som patienter med svær hjerteinsufficiens eller allerede nedsat nyrefunktion).

Som for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er der rapporteret om øget carbamid og serumkreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose (hvis funktionelt ennyret); disse ændringer i nyrefunktionen kan være reversible ved seponering af behandlingen. Losartan bør anvendes med forsigtighed hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearterie stenose (hvis funktionelt ennyret).

*Nyretransplantation*

Der er ingen erfaring med patienter, der for nylig er nyretransplanteret.

*Primær hyperaldosteronisme*

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensin-systemet. Derfor kan anvendelse af Losarstad Comp tabletter ikke anbefales.

*Koronar hjertesygdom og cerebrovaskulær sygdom*

Som det er tilfældet med andre antihypertensiva kan et kraftigt fald i blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiovaskulær og cerebrovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

*Hjerteinsufficiens*

Hos patienter med hjerteinsufficiens, med eller uden nyreinsufficiens, er der, som med andre lægemidler der påvirker renin-angiotensin-systemet, risiko for svær arteriel hypotension og (ofte akut) nyreinsufficiens.

*Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati*

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

*Etniske forskelle*

Som det blev bemærket i forbindelse med angiotensinkonverterende enzymhæmmere er losartan og de andre angiotensinantagonister tilsyneladende mindre effektive til sænkning af blodtrykket hos negroide personer i forhold til ikke-negroide, muligvis på grund af større prævalens af lavrenin tilstande i den negroide hypertensive population.

*Graviditet*

Behandling med angiotensin-II-receptorantagonister (AIIRAer) bør ikke initieres under graviditet. Med mindre fortsat behandling med AIIRA anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med AIIRA seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

*Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*
Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med, angiotensin II-erceptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendigt med, skal dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktionen, elektrolytter og blodtryk.
ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister bør ikke anvendes samtidig hos patienter med diabetisk nefropati.

Hydrochlorthiazid

*Hypotension og elektrolyt-/væskeforstyrrelser*

Som det er tilfældet med al antihypertensiv behandling kan symptomatisk hypotension forekomme hos nogle patienter. Patienterne bør observeres for kliniske tegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser, f.eks. væskemangel, hyponatriæmi, hypochloræmisk alkalose, hypomagnesiæmi eller hypokaliæmi, som kan forekomme ved tilstødende 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 glucosetolerancen. Dosisjustering af medicin til behandling af diabetes, herunder insulin, kan være nødvendig (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling.

Thiazider kan nedsætte calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage periodisk og let forhøjelse af serumcalcium. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparathyroidisme. Behandling med thiazider bør seponeres, før der udføres tests af parathyroideafunktionen.

Stigning i kolesterol- og triglyceridkoncentration kan være associeret med behandling med thiazider.

Thiazidbehandling kan fremskynde hyperurikæmi og/eller arthritis urica hos nogle patienter. Da losartan nedsætter urinsyremængden, dæmper losartan i kombination med hydrochlorthiazid den diuretikainducerede hyperurikæmi.

*Leverinsufficiens:*

Thiazider bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da det kan forårsage intrahepatiske cholestase, og da mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan udløse hepatisk koma.

Losarstad Comp er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 5.2).

Non-melanom hudkræft:

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

*Choroidal effusion, Aakut myopi og sekundært snævervinklet glaukom*

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom.

Symptomerne omfatter akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan medføre permanent synstab. Primær behandling er seponering af lægemidlet så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig lægehjælp eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snævervinklet glaukom kan omfatte allergi over for sulfonamider eller penicillin.

*Andet*

Der kan ved thiazidbehandling forekomme allergiske reaktioner hos patienter, som ikke har eller har haft tilfælde af allergi eller astma bronchiale. Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret i forbindelse med behandling med thiazider.

*Akut respiratorisk toksicitet*

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Losarstad Comp seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

*Hjælpestof*

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat.

Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage denne medicin.

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

Losartan

Det har været rapporteret, at rifampicin og fluconazol reducerede den aktive metabolits koncentration.

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 eller kaliumholdige salterstatninger medføre stigninger i serumkalium. Samtidig medicinering er ikke tilrådelig.

Som ved anden medicin der påvirker natriumudskillelsen, kan lithiumudskillelsen reduceres. Derfor bør serumlithiumkoncentrationen monitoreres omhyggeligt, hvis lithiumsalte administreres sammen med angiotensin-II-receptorantagonister.

Når angiotensin-II-receptorantagonister administreres samtidigt med NSAID (dvs. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser) og non-selektive NSAID kan afsvækning af den antihypertensive virkning forekomme. Samtidig anvendelse af angiotensin-II-receptorantagonister eller diuretika og NSAID kan medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder mulig akut nyresvigt og stigning i serumkalium, især hos patienter med eksisterende dårlig nyrefunktion. Kombinationen bør anvendes med forsigtighed især hos ældre. Patienterne bør hydreres hensigtsmæssigt, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initiering af samtidig behandling samt periodisk herefter.

Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion, og som bliver behandlet med NSAID, herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), kan samtidig administration af angiotensin-II-receptorantagonister resultere i en yderligere forværring af nyrefunktionen. Disse virkninger er sædvanligvis reversible.

Data fra kliniske forsøg har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende middel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Andre stoffer, der kan inducere hypotension, som tricykliske antidepressiva, antipsykotika, baclofen, amifostin: Samtidig anvendelse af disse lægemidler, der som hoved- eller sideeffekt sænker blodtrykket, kan øge risikoen for hypotension.

Hydrochlorthiazid

Følgende stoffer kan interagere med thiazider, når de gives samtidigt:

*Alkohol, barbiturater, narkotiske stoffer eller antidepressiva*

Potensering af orthostatisk hypotension kan forekomme.

*Antidiabetika (orale lægemidler eller insulin)*

Behandling med thiazid kan påvirke glucosetolerancen. Dosisjustering af antidiabetika kan være nødvendig. Metformin bør anvendes med forsigtighed på grund af risikoen for lactacidose, der induceres af muligt funktionelt nyresvigt, der er forbundet med hydrochlorthiazid.

*Andre antihypertensiva*

Additiv virkning.

*Cholestyramin og colestipolresiner*

Absorptionen af hydrochlorthiazid er nedsat i forbindelse med anionbytterresiner. Enkeltdoser cholestyramin eller colestipol binder hydrochlorthiaziden og reducerer absorptionen af denne fra mave-tarmkanalen med op til henholdsvis 85 % og 43 %.

*Korticosteroider, ACTH*

Øget elektrolytdepletering, især hypokalæmi.

*Pressoraminer (f.eks. adrenalin)*

Mulig nedsættelse af respons på pressoraminer, men ikke tilstrækkelig til at udelukke anvendelsen.

*Skeletale muskelafslappende stoffer, nondepolariserende (f.eks. tubocurarin)*

Mulighed for forøget respons på muskelafslappende stoffer.

*Lithium*

Diuretika reducerer den renale udskillelse af lithium og kan medføre høj risiko for lithiumforgiftning; samtidig anvendelse anbefales ikke.

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

Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge koncentrationen af serumurinsyre. Øget dosering af probenecid og sulfinpyrazon kan være nødvendig.

Samtidig administration af et thiazid kan øge incidensen af hypersensitivitetsreaktioner over for allopurinol.

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

Stigning i biotilgængelighed over for thiazidtypediuretika ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet samt mavetømningshastigheden.

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

Thiazider kan reducere den renale ekskretion af cytotoksiske lægemidler og styrke deres myelosuppressive effekt.

*Salicylater*

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

*Methyldopa*

Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som forekommer ved samtidig anvendelse af hydrochlorthiazid og methyldopa.

*Cyclosporin*

Samtidig behandling med cyclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og komplikationer af arthritis uricatypen.

*Digitalisglycosider*

Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan fremme forekomst af digitalisinduceret hjertearytmi.

*Lægemidler der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser*

Periodisk monitorering af serumkalium og EKG anbefales, når losartan/hydrochlorthiazid administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalisglycosider og antiarytmika) og med følgende torsade de pointes (ventrikulær takykardi) inducerende lægemidler (inklusive nogle antiarytmika), 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, trifluperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
* Andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).

*Kalciumsalte*

Thiaziddiuretika kan øge serumcalciumkoncentrationen på grund af nedsat ekskretion. Hvis calciumtilskud skal ordineres, skal serumcalciumkoncentrationen monitoreres, og calciumdoseringen bør justeres tilsvarende.

*Laboratorietestinteraktioner*

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

*Carbamazepin*

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

*Jodholdige kontraststoffer*

I tilfælde af diuretikainduceret dehydrering er der øget risiko for akut nyresvigt, især ved høje doser af jodpræparatet.

Patienterne bør rehydreres før administration.

*Lægemidler associeret med kaliumtab og hypokaliæmi, f.eks. amphotericin B (parenteralt), kortikosteroider, ACTH eller stimulerende laksantia eller glycyrrhizin (fra lakridsrod):*

Hydrochlorthiazid kan intensivere elektrolyforstyrrelserne, især hypokaliæmi.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Angiotensin II-antagonister:

Anvendelse af Angiotensin II-antagonister anbefales ikke i første trimester af graviditeten (se pkt. 4.4)

Anvendelse af losartan er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologisk evidens for risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i 1. trimester af graviditeten har ikke været konklusive; en lille risikostigning kan dog ikke udelukkes.

Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen ved angiotensin-II-receptorantagonister (AIIRAer), kan de samme risici være forbundet med denne lægemiddelklasse. Med mindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternative anithypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med AIIRA seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for AIIRAer i 2. og 3. trimester inducerer føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Hvis eksponering for losartan har fundet sted fra 2. trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRAer, bør observeres omhyggeligt for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid:

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, især under det første trimester. Dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren. Baseret på den farmakologiske virkningsmekanisme af hydrochlorthiazid kan brugen i 2. og 3. trimester reducere blodgennemstrømningen i livmoder/placenta og kan forårsage føtale og natale påvirkninger i form af gulsot, forstyrrelser i elektrolytbalancen og thrombocytpeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til svangerskabsødemer, svangerskabshypertension eller preeklampsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion uden gavnlig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid skal ikke anvendes mod essential hypertension hos gravide kvinder bortset fra i sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Amning

Angiotensin II-antagonister:

Fordi der ikke foreligger oplysninger om brugen af losartan/hydrochlorthiazid under amning, anbefales losartan/hydrochlorthiazid ikke, og alternativ behandling med bedre etableret sikkerhedsprofil er at foretrække under amning, især ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte spædbørn.

Hydrochlorthiazid:

Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser som forårsager intens diurese kan hæmme mælkeproduktionen. Brugen af losartan/hydrochlorthiazid under amning anbefales ikke. Hvis der anvendes losartan/hydrochlorthiazid 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 foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man kører bil eller betjener maskiner, skal man dog tænke på, at svimmelhed eller døsighed lejlighedsvis kan forekomme i forbindelse med antihypertensiv behandling, i særdeleshed ved initiering af behandlingen, eller når dosis øges samt ved interaktion med alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne nedenfor er klassificeret, hvor dette er hensigtsmæssigt, i henhold til systemorganklasser og frekvens i overensstemmelse med følgende konvention:

Meget almindelig: ≥1/10

Almindelig: ≥1/100, <1/10

Ikke almindelig: ≥1/1.000, ≤1/100

Sjælden: ≥1/10.000, ≤1/1.000

Meget sjælden: ≤1/10.000

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Der er i kliniske undersøgelser med losartankalium saltet og hydrochlorthiazid ikke observeret bivirkninger specielt associeret til kombinationsbehandlingen. Bivirkningerne var begrænset til dem, som tidligere er rapporteret ved behandling med losartankalium saltet og/eller hydrochlorthiazid.

I kontrollerede kliniske undersøgelser med henblik på essentiel hypertension var svimmelhed den eneste hændelse, der blev rapporteret som lægemiddelrelateret, og som forekom med en incidens, der var hyppigere end for placebo hos ≥ 1 % af de patienter, der blev behandlet med losartan og hydrochlorthiazid.

Ud over disse bivirkninger er der rapporteret om yderligere bivirkninger efter produktets markedsføring. Disse er:

*Lever og galdeveje*

Sjælden: Hepatitis.

*Undersøgelser*

Sjælden: Hyperkaliæmi, stigning i ALAT.

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

Losartan

Følgende bivirkninger er 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 som forårsager luftvejsobstruktion og/eller hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge; hos nogle af disse patienter er angioødem tidligere blevet rapporteret i forbindelse med administration af andre lægemidler, herunder ACE-hæmmere.

*Metabolisme og ernæring*

Ikke almindelig: Anoreksi, arthritis urica.

*Psykiske forstyrrelser*

Almindelig: Insomnia.

Ikke almindelig: angst, angstforstyrrelser, panikangst, forvirring, depression, unormale drømme, søvnforstyrrelser, 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, konjunktivitis, nedsat synsskarphed.

Ikke kendt: Choroidal effusion, akut snævervinklet glaukom.

*Øre og labyrint*

Ikke almindelig: Vertigo, tinnitus.

*Hjerte*

Ikke almindelig: Hypotension, orthostatisk hypotension, sternalgi, angina pectoris, AV-blok af 2. grad, cerebrovaskulær hændelse, myokardieinfarkt, palpitation, arytmi (atrieflimren, sinusbradykardi, takykardi, ventrikulær takykardi, ventrikelflimren).

*Vaskulære sygdomme*

Ikke almindelig: Vasculitis.

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, epistaksis, rhinitis, respiratorisk kongestion.

*Mave-tarmkanalen*

Almindelig: Mavesmerter, kvalme, diarré, dyspepsi.

Ikke almindelig: Konstipation, tandsmerter, tør mund, flatulens, gastritis, opkastning, obstipation.

Sjælden: Intestinalt angioødem

Ikke kendt: Pancreatitis.

*Lever og galdeveje*

Ikke kendt: Abnorm leverfunktion.

*Hud og subkutane væv*

Ikke almindelig: Alopeci, dermatitis, tør hud, erythema, flushing, fotosensitivitet, pruritus, udslæt, urticaria, svedtendens.

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Almindelig: Muskelkramper, rygsmerter, smerter i benene, myalgi.

Ikke almindelig: Smerter i armene, ledhævelse, smerter i knæene, knogle-, led- og muskelsmerter, skuldersmerter, stivhed, arthralgi, arthritis, koksalgi, fibromyalgi, muskelsvaghed.

*Nyrer og urinveje*

Almindelig: Nedsat nyrefunktion, akut 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, fatigue, smerter i brystet.

Ikke almindelig: Faciale ødemer, ødemer, feber.

Ikke kendt: Influenzalignende symptomer, utilpashed.

*Undersøgelser*

Almindelig: Hyperkaliæmi, lille reduktion af hæmatokrit og hæmoglobin, hypoglykæmi.

Ikke almindelig: Lille stigning i urinstof og serumkreatininkoncentration.

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 lymfesystemet*

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

*Immunsystemet*

Sjælden: Anafylaktisk reaktion.

*Metabolisme og ernæring*

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

*Psykiske forstyrrelser*

Ikke almindelig: Søvnløshed.

*Nervesystemet*

Almindelig: Cefalalgi.

*Øjne*

Ikke almindelig: Forbigående sløret syn, xantopsi.

*Vaskulære sygdomme*

Ikke almindelig: Nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis).

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Ikke almindelig: Respirationsbesvær, herunder pneumonitis og lungeødem.

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

*Mave-tarmkanalen*

Ikke almindelig: Sialoadenitis, spasmer, maveirritation, kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse.

*Lever og galdeveje*

Ikke almindelig: Icterus (intrahepatisk galdestase), pankreatitis.

*Hud og subkutane væv*

Ikke almindelig: Fotosensitivitet, urticaria, toksisk epidermal nekrolyse.

Ikke kendt: Kutan lupus erythematosus.

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke almindelig: Muskelkramper.

*Nyrer og urinveje*

Ikke almindelig: Glukosuri, interstitiel nefritis, renal dysfunktion, nyresvigt.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ikke almindelig: Feber, svimmelhed.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Non-melanom hudkræft*

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (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 findes ingen specifik information vedrørende behandling af overdosering med losartan/hydrochlorthiazid. Behandling bør være symptomatisk og understøttende. Behandling med losartan/hydrochlorthiazid 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 af 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 elektrolytdepletering (hypokaliæmi,hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering som resultat af kraftig diurese. Hvis digitalis også er indtaget, 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 thiaziddiuretikum, antihypertensivum, ATC-kode: C09DA01.

Losartan-hydrochlorthiazid

Komponenterne i losartan/hydrochlorthiazid har vist sig at have additiv virkning på reduktionen af blodtrykket, således at blodtrykket reduceres mere end ved brug af komponenterne alene. Denne virkning menes at være resultatet af 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 alle 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 en beskeden stigning af urinsyre. Kombinationen af losartan og hydrochlorthiazid kan have tilbøjelighed til at dæmpe diuretikainduceret hyperurikæmi.

Den antihypertensive virkning af losartan/hydrochlorthiazid holder i 24 timer. I kliniske undersøgelser af mindst 1 års varighed holdt den antihypertensive virkning sig ved fortsat behandling. På trods af klinisk signifikant blodtryksfald havde administration af losartan/hydrochlorthiazid ingen klinisk signifikant virkning på hjertefrekvensen. Efter 12 ugers behandling i kliniske undersøgelser med losartan 50 mg/hydrochlorthiazid 12,5 mg, blev lavest målte, siddende diastole blodtryk reduceret med gennemsnitligt 13,2 mmHg.

Losartan/hydrochlorthiazid reducerer blodtrykket effektivt hos mænd og kvinder, negroide og ikke-negroide, samt hos såvel yngre (≤65 år) som ældre ≥65 år) patienter. Losartan/hydrochlorthiazid er effektiv ved alle grader af hypertension.

Losartan

Losartan er en syntetisk, oral angiotensin-II-receptorantagonist (type AT1). Angiotensin-II, der er en potent vasokonstriktor, er det primære aktive hormon i renin-angiotensin-systemet og en betydningsfuld determinant for hypertensions patofysiologi. Angiotensin-II bindes til den AT1-receptor, som findes i mange væv (f.eks. vaskulær glat muskulatur, binyrerne, nyrerne og hjertet), og frembringer mange betydningsfulde biologiske reaktioner, herunder vasokonstriktion og frigørelse af aldosteron. Angiotensin-II stimulerer også formeringen af celler i den glatte muskulatur.

Losartan blokerer selektivt AT1-receptoren. *In vitro* og *in vivo* blokerer losartan og dennes farmakologisk aktive carboxylsyremetabolit E-3174 alle fysiologisk relevante virkninger af angiotensin-II*,* uafhængig af kilde eller syntesevej.

Losartan har ikke en agonistvirkning eller blokerer andre hormonreceptorer eller ionkanaler, som er vigtige for den kardiovaskulære regulering. Desuden hæmmer losartan ikke ACE (kininase II), enzymet som nedbryder bradykinin. Af denne grund finder ingen potensering af bradykininmedierede uønskede virkninger sted.

Under administration af losartan fører fjernelse af angiotensin-II’s negative feedback på reninsekretionen til øget plasmareninaktivitet (PRA). Øget PRA fører til øget koncentration af angiotensin-II i plasma. Selv med disse stigninger bibeholdes den antihypertensive aktivitet og suppressionen af plasmaaldosteronkoncentrationen, hvilket tyder på angiotensin-II-receptorblokering. Efter seponering af losartan faldt PRA og angiotensin-II-værdierne inden for tre dage til værdierne ved baseline.

Både losartan og dets primære aktive metabolit har meget større affinitet over for AT1-receptoren end over for AT2-receptoren. Den aktive metabolit er 10-40 gange mere aktiv end losartan på vægtbasis.

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

Hos ikke-diabetiske, hypertensive patienter med proteinuri gav administration af losartankalium signifikant reduktion i proteinuri, fraktioneret ekskretion af albumin og IgG. Losartan bibeholder den glomerulære filtrationshastighed og reducerer filtrationsfraktionen. Generelt gav losartan et fald i serumurinsyre (sædvanligvis <0,4 mg/dl), som var vedvarende ved kronisk terapi.

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

Hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel, gav losartan 25 mg og 50 mg positiv hæmodynamik og neurohormonal effekt karakteriseret ved en stigning i hjerteindeks og fald i lungekapillærtryk, systemisk vaskulær modstand, gennemsnitlig systemisk arterietryk og hjerterytme samt reduktion i cirkulerende koncentrationer af henholdsvis aldosteron og noradrenalin.

Forekomst af hypotension var dosisrelateret hos patienter med ovennævnte type af hjertesvigt.

Hypertensionsundersøgelser

I kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor losartan blev administreret én gang daglig til patienter med mild til moderat essentiel hypertension, opnåedes statistisk signifikant reduktion af 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. Reduktion af blodtrykket i slutningen af dosisintervallet var 70-80 % af effekten set 5-6 timer efter dosering.

Seponering af losartan hos hypertensive patienter medførte ikke en brat stigning af blodtrykket

(rebound). På trods af det markante fald i blodtrykket havde losartan ingen klinisk signifikant virkning på hjertefrekvensen.

Losartan er lige effektiv hos mænd og kvinder samt hos yngre (<65 år) og ældre hypertensive patienter.

LIFE-undersøgelsen

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension) var en randomiseret, trippelblindet, aktiv kontrolleret undersøgelse foretaget hos 9193 hypertensive patienter i alderen 55-80 år med EKG-diagnosticeret hypertrofi af venstre ventrikel. Patienterne blev randomiseret til losartan 50 mg én gang daglig eller atenolol 50 mg én gang daglig. Hvis det forud fastsatte blodtryk (<140/90 mmHg) ikke blev nået, tilføjedes først hydrochlorthiazid (12,5 mg) og hvis nødvendigt blev dosis af losartan eller atenolol øget til 100 mg én gang daglig. Andre antihypertensiva, undtagen ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptorantagonister eller betablokkere, blev tilføjet hvis dette var nødvendigt for at opnå det ønskede blodtryk.

Den gennemsnitlige opfølgningstid var 4,8 år.

Det primære effektmål var sammensætningen af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet målt ved en reduktion i den kombinerede incidens af kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt. Blodtrykket reduceredes signifikant til samme niveau i de to grupper. Behandlingen med losartan resulterede i en risikoreduktion på 13 % (p=0,021, 95 % konfidensinterval 0,77-0,98) sammenlignet med atenolol for patienter, der nåede det primære sammensatte effektmål. Dette skyldtes hovedsageligt en reduktion i incidensen 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 forskellig behandlingsgrupperne imellem.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning.

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACEhæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i

aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag den antihypertensive virkning af thiaziddiuretika er ukendt. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolytreabsorption, hvorved hydrochlorthiazid øger udskillelsen af natrium og chlorid i tilnærmelsesvis ækvivalente mængder. Hydrochlorthiazids diuretiske virkning reducerer plamavolumen, øger plasmareninaktiviteten og øger aldosteronsekretionen med deraf følgende stigning i urinkalium og tab af bikarbonat samt 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

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172,462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse 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. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative 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 gives sammen med et standardiseret måltid.

Distribution

*Losartan*

Både losartan og dets aktive metabolit bindes ≥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*

Ca. 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. Der sås minimal omdannelse af losartan til dets aktive metabolit hos ca. 1 % af de undersøgte individer.

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

Elimination

*Losartan*

Losartans og dets aktive metabolits plasmaclearance 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 losartans og dets aktive metabolits plasmakoncentration polyeksponentielt med en terminal halveringstid på henholdsvis ca. 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering én gang daglig med 100 mg akkumuleres hverken losartan eller dets aktive metabolit i plasma signifikant.

Udskillelse både i 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 udskilles hurtigt via nyrerne. Hvis plasmakoncentrationen følges i mindst 24 timer er plasmahalveringstiden set at variere mellem 5,6 og 14,8 timer. Mindst 61 % af den orale dosis udskilles uændret i løbet af 24 timer.

Patientkarakteristika

*Losartan-hydrochlorthiazid*

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

*Losartan*

Hos patienter med mild til moderat alkoholinduceret levercirrose var losartans og dets aktive metabolits plasmakoncentration efter oral administration henholdsvis 5 og 1,7 gange højere end hos unge frivillige mænd.

Farmakokinetiske undersøgelser viser, at AUC for losartan i japanske og ikke-japanske raske mandlige forsøgspersoner er ikke anderledes. Men AUC for carboxylsyre metabolitten (E-3174) synes at være forskellige mellem de to grupper, med en cirka 1,5 gange højere eksponering hos japanske personer end i ikke-japanske personer. Den kliniske betydning af disse resultater er ikke kendt.

Hverken losartan eller dets aktive metabolit kan fjernes ved hæmodialyse.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker på basis af konventionelle undersøgelser af generel farmakologi, genotoksicitet samt karcinogent potentiale. Losartan/hydrochlorthiazids toksiske potentiale blev vurderet i gentagne toksicitets­undersøgelser af op til 6 måneders varighed hos rotter og hunde efter oral administration. De observerede ændringer i disse kombinationsundersøgelser dannedes hovedsageligt af losartankomponenten. Administration af losartan/hydrochlorthiazid-kombinationen inducerede et fald i de røde blodcelleparametre (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), en stigning i urinstof-N i serum, fald i hjertevægt (uden histologisk korrelat) og gastrointestinale forandringer (læsion af slimhindemembranen, mavesår, erosioner, blødninger). Der var ikke tegn på teratogenicitet hos rotter eller kaniner, der havde fået behandling med losartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Føtal toksicitet hos rotter, som fremgik af en let stigning i overtallige ribben i F1-generationen, sås når hunrotter blev behandlet før og under gestationen. Som det sås i undersøgelser med losartan alene, forekom føtale og neonatale bivirkninger, herunder nyretoksicitet og fosterdød, når gravide rotter blev behandlet med losartan/hydrochlorthiazid-kombinationen sent i gestationen og/eller diegivningen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hver tablet indeholder følgende inaktive indholdsstoffer:

Tabletkernen:

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Prægelatineret majsstivelse

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC-/PVDC aluminiumsblister

Losarstad Comp *100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter*

Pakningsstørrelser: 28, 28x1 (enkeltdosisblister), 30, 30x1 (enkeltdosisblister), 56, 56x1 (enkeltdosisblister), 98, 98x1 (enkeltdosisblister), 100, 100x1 (enkeltdosisblister), 126, 126x1 (enkeltdosisblister), 154, 154x1 (enkeltdosisblister), 182, 182x1 (enkeltdosisblister), 196 og 196x1 (enkeltdosisblister) filmovertrukket tabletter.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 100 mg/12,5 mg: 43828

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 29. august 2008

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. april 2025