

18. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sartanix, filmovertrukne tabletter (Nordic Prime)**

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

27032

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Sartanix

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 270 mg lactosemonohydrat svarende til 256,5 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (Nordic Prime)

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Losartankalium og hydrochlorthiazid er indikeret til behandling af essentiel hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på losartan eller hydrochlorthiazid alene.

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

Til doser, der ikke kan lade sig gøre med denne styrke, er andre styrker tilgængelige.

*Hypertension*

Losartankalium 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 losartankalium/hydrochlorthiazid er én losartan­kalium/hydrochlorthiazid 50 mg/12,5 mg tablet én gang dagligt. Til patienter, som ikke reagerer tilstrækkeligt på denne dosis, kan dosis øges til losartankalium/hydrochlor­thiazid 100 mg/25 mg én gang dagligt. Maksimal daglig dosis er losartankalium/hydro­chlorthiazid 100 mg/25 mg én gang dagligt. Generelt opnås den antihypertensive virkning inden for tre til fire uger efter initiering af behandling. Losartankalium/hydrochlorthiazid 100 mg/12,5 mg er tilgængelig for de patienter, som titreres til 100 mg losartankalium, og som har behov 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). Losartankalium/hydrochlorthiazid-tabletter bør ikke anvendes til patienter i hæmodialyse. Losartankalium/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 losartankalium/hydrochlorthiazid-tabletter.

*Patienter med leverinsufficiens*

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

*Ældre*

Dosisjustering er normalt ikke nødvendig hos ældre.

*Børn og unge (<18 år)*

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

Administration

Losartankalium/hydrochlorthiazid kan administreres sammen med andre antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Losartankalium/hydrochlorthiazid-tabletter skal synkes med et glas vand. Losartankalium/hydrochlorthiazid kan tages med eller uden mad.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for losartan, sulfonamid-afledte stoffer (som hydrochlorthiazid) eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i 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 Sartanix 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).
  1. **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).

*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 losartankalium/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, kaliumholdige salterstatninger, eller andre lægemidler, som kan øge serumkalium (f.eks. trimethoprimholdige lægemidler), sammen med losartankalium/hydrochlorthiazid anbefales ikke (se pkt. 4.5).

*Leverinsufficiens*

Baseret på farmakokinetiske data, som viser signifikant forhøjede plasmakoncentrationer af losartan hos cirrhotiske patienter, bør losartankalium/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 er losartankalium/hydrochlorthiazid kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

*Nyreinsufficiens*

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

Som for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, 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 nyrearteriestenose (hvis funktionelt ennyret).

*Nyretransplantation*

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

*Primær hyperaldosteronisme*

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor kan anvendelse af losartankalium/hydrochlorthiazid 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-angiotensinsystemet, 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. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet konstateres, bør behandling med AIIRAer seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

*Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

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

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

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

Hydrochlorthiazid

*Hypotension og elektrolyt-/væskeforstyrrelser*

Som det er tilfældet med al antihypertensiv behandling, kan 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 påvirke 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.

*Øjne*

Choroidal effusion, akut 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 opstået 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. Akut medicinsk behandling eller operation kan overvejes, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut snævervinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

*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 ADRS, bør Sartanix seponeres, og passende behandling gives.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ADRS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

*Leverinsufficiens:*

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 udløse hepatisk koma.

Losartankalium/hydrochlorthiazid er kontraindiceret til 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).

*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.

*Hjælpestof*

*Lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

* 1. **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 ved andre lægemidler, der blokerer angiotensin II eller dets virkning, kan samtidig brug af kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren, amilorid), kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, eller andre lægemidler, som kan øge serumkalium (f.eks. trimethoprimholdige lægemidler), medføre stigninger i serumkalium. Samtidig medicinering er ikke tilrådelig.

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

Når angiotensin II-antagonister administreres samtidigt med NSAID (dvs. selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og non-selektive NSAID’er), kan afsvækning af den antihypertensive virkning forekomme. Samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister 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, som bliver behandlet med NSAID, herunder selektive 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 studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron­systemet (RAAS) gennem 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 lægemiddel (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.

Grapefrugt juice indeholder komponenter, der hæmmer CYP450 enzymer og kan reducere koncentrationen af den aktive metabolit af losartan, der kan medføre reduceret terapeutisk effekt. Indtagelse af grapefrugt juice bør undgås mens man tager losartan/HCTZ tabletter.

Hydrochlorthiazid

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

*Alkohol, barbiturater, narkotiske stoffer eller antidepressiva*

Potensering af orthostatisk hypotension kan forekomme.

*Antidiabetika (orale lægemidler og insulin)*

Behandlingen med et 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*

Absorption af hydrochlorthiazid er nedsat i forbindelse med anionbytterresiner. Enkeltdoser af enten cholestyramin- eller colestipolresiner binder hydrochlorthiaziden og reducerer absorptionen af denne fra mave-tarm-kanalen med op til henholdsvis 85% og 43%.

*Kortikosteroider, ACTH*

Øget elektrolytdepletering, især hypokaliæmi.

*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 eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af et thiazid kan øge forekomsten af hypersensitivitetsreaktioner over for allopurinol.

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

Stigning i biotilgængelighed over for diuretika af thiazidtypen 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 indvirkning 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 losartankalium/hydro­chlorthiazid administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkalium­forstyrrelser (f.eks. digitalisglycosider og antiarytmika) og med følgende *torsades de pointes* (ventrikulær takykardi)-inducerende lægemidler (herunder 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).

*Calciumsalte*

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.

*Amphotericin B (parenteralt), kortikosteroider, ACTH, stimulerende laksantia eller glycyrrhizin (findes i lakrids)*

Hydrochlorthiazid kan intensivere elektrolytforstyrrelserne, især hypokaliæmi.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Angiotensin-II-receptorantagonister (AIIRAer)*

Anvendelse af AIIRAs kan ikke anbefales i 1. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4).

Anvendelse af AIIRAs 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 AIIRAs, kan de samme risici være forbundet med denne lægemiddelklasse. Medmindre 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 AIIRAs seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for AIIRA-behandling 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 AIIRAer 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 anvendelse af hydrochlorthiazid under graviditet, især i 1. trimester af graviditeten. Dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan anvendelse i 2. og 3. trimester medføre føto-placental perfusion samt føtale og neonatale virkninger som ikterus, forstyrrelse af elektrolytbalancen og trombocytopeni.

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

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til essentiel hypertension hos gravide kvinder med undtagelse af sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Amning

*Angiotensin II receptorantagonister (AIIRAer)*Da der ikke er nogen tilgængelig information om brugen af losartankalium/hydrochlorthiazidunder amning, frarådes losartankalium/hydrochlorthiazid, og anden behandling med bedre dokumenteret sikkerhedsprofil under amning foretrækkes, især ved amning af et nyfødt barn eller et for tidligt født barn.

*Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid udskilles i modermælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brug af losartankalium/hydrochlorthiazid under amning frarådes. Hvis det bruges under amning, skal dosis holdes på lavest mulige niveau.

* 1. **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.

* 1. **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 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 forhåndenværende data.

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

I kontrollerede kliniske undersøgelser med henblik på hypertension var svimmelhed den eneste bivirkning, 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 introduktion på markedet. Disse er:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Frekvens** |
| Lever og galdeveje | Hepatitis | Sjælden |
| Undersøgelser | Hyperkaliæmi, stigning i ALAT | Sjælden |

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

Losartan

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Bivirkning | Frekvens |
| Blod og lymfesystem | anæmi, Schönlein-Henochs purpura, ekkymose, hæmolyse | Ikke almindelig |
| Trombocytopeni | Ikke kendt |
| Hjerte | hypotension, orthostatisk hypotension, sternalgi, angina pectoris, AV-blok af 2. grad, cerebrovaskulær hændelse, myokardieinfarkt, palpitationer, arytmi (atrieflimren, sinusbradykardi, takykardi, ventrikulær takykardi, ventrikelflimren). | Ikke almindelig |
| Øre og labyrint | vertigo, tinnitus. | Ikke almindelig |
| Øjne | sløret syn, brænden/stikken i øjnene, konjunktivitis, nedsat synsskarphed | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | mavesmerter, kvalme, diarré, dyspepsi. | Almindelig |
| konstipation, tandsmerter, tør mund, flatulens, gastritis, opkastning, forstoppelse | Ikke almindelig |
| pankreatitis | Ikke kendt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | asteni, fatigue, smerter i brystet | Almindelig |
| faciale ødemer, ødemer, feber | Ikke almindelig |
| influenzalignende symptomer, utilpashed | Ikke kendt |
| Lever og galdeveje | abnorm leverfunktion | Ikke kendt |
| Immunsystemet | overfølsomhed: anafylaktiske reaktioner, angioødem inklusive hævelse af larynx og glottis, som medfører obstruktion af luftveje og/eller hævelse af ansigt, læber, pharynx og/eller tunge; hos nogle af disse patienter er der rapporteret om angioødem i anamnesen i forbindelse med administration af andre lægemidler herunder ACE-hæmmere | Sjælden |
| Metabolisme og ernæring | anoreksi, arthritis urica | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | muskelkramper, rygsmerter, smerter i benene, myalgi | Almindelig |
| smerter i armene, ledhævelse, smerter i knæene, knogle-, led- og muskelsmerter, skuldersmerter, stivhed, artralgi, artritis, koksalgi, fibromyalgi, muskelsvækkelse | Ikke almindelig |
| rhabdomyolyse | Ikke kendt |
| Nervesystemet | hovedpine, svimmelhed | Almindelig |
| nervøsitet, paræstesi, perifer neuropati, tremor, migræne, synkope | Ikke almindelig |
| dysgeusi | Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | insomni | Almindelig |
| angst, angstforstyrrelser, panikangst, forvirring, depression, unormale drømme, søvnforstyrrelser, somnolens, hukommelsessvækkelse | Ikke almindelig |
| Nyrer og urinveje | nedsat nyrefunktion, nyresvigt | Almindelig |
| nykturi, hyppig vandladning, urinvejsinfektion | Ikke almindelig |
| Det reproduktive system og mammae | nedsat libido, erektil dysfunktion/impotens | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | hoste, øvre luftvejsinfektion, stoppet næse, sinuitis, sinuslidelser | Almindelig |
| gener i svælget, pharyngitis, laryngitis, dyspnø, bronkitis, epistaksis, rhinitis, respiratorisk kongestion | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv | alopeci, dermatitis, tør hud, erythema, rødmen, fotosensitivitet, pruritus, udslæt, urticaria, svedtendens | Ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme | vaskulitis | Ikke almindelig |
| dosisrelaterede ortostatiske effekter | Ikke kendt |
| Undersøgelser | hyperkaliæmi, lille reduktion af hæmatokrit og hæmoglobin, hypoglykæmi | Almindelig |
| lille stigning i urinstof og serumkreatininkoncentration | Ikke almindelig |
| stigning i leverenzymer og bilirubin | Meget sjælden |
| hyponatriæmi | Ikke kendt |

Hydrochlorthiazid

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Frekvens** |
| Blod og lymfesystem | agranulocytose, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, leukopeni, purpura, trombocytopeni | Ikke almindelig |
| Immunsystemet | anafylaktisk reaktion | Sjælden |
| Metabolisme og ernæring | anoreksi, hyperglykæmi, hyperurikæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi | Ikke almindelig |
| Psykiske forstyrrelser | insomni | Ikke almindelig |
| Nervesystemet | cefalalgi | Almindelig |
| Øjne | forbigående sløret syn, xantopsi | Ikke almindelig |
| choroidal effusion, akut myopi, akut snævervinklet glaukom | Ikke kendt |
| Vaskulære sygdomme | nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis) | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | respirationslidelser, herunder pneumonitis og lungeødem | Ikke almindelig |
| akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) | Meget sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | sialoadenitis, spasmer, maveirritation, kvalme, opkastning, diarré, obstipation | Ikke almindelig |
| Lever og galdeveje | icterus (intrahepatisk galdestase), pankreatitis | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv | fotosensitivitet, urticaria, toksisk epidermal nekrolyse | Ikke almindelig |
| kutan lupus erytematosus | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | muskelkramper | Ikke almindelig |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) | Ikke kendt |
| Nyrer og urinveje | glukosuri, interstitiel nefritis, renal dysfunktion, nyresvigt | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | feber, svimmelhed | Ikke almindelig |

*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)

* 1. **Overdosering**

Der findes ingen specifik information vedrørende behandling af overdosering med losartankalium/hydrochlorthiazid. Behandling bør være symptomatisk og understøttende. Behandling med losartankalium/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 i 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 forårsaget af 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.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
   1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister og diuretika. ATC-kode: C 09 DA 01.

Losartan-hydrochlorthiazid

Komponenterne i losartankalium/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 losartankalium/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 losartankalium/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.

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

Losartan

Losartan er en syntetisk produceret, oral angiotensin II-receptorantagonist (type AT1). Angiotensin II, der er en potent vasokonstriktor, er det primære aktive hormon i renin-angiotensinsystemet 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 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 4.131 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 doser af losartan på 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 norepinephrin. Forekomst af hypotension var dosisrelateret hos patienter med ovennævnte type af hjertesvigt.

*Hypertensionsundersøgelser*I kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor losartan blev administreret en 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 en gang daglig eller atenolol 50 mg en 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 en gang daglig. Andre antihypertensiva, undtagen ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister 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 13,0 % (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.

*Dobbelthæmning 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 ACE-hæmmer 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 ikke fuldstændig kendt. 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, reverseres, når en angiotensin II-receptoantagonist 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: 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 first pass-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 dagligt 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 absorptionen 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 mandlige forsøgspersoner.

Farmakokinestiske studier har vist, at losartans AUC ikke er forskellig hos japanske og ikke-japanske raske mandlige forsøgspersoner. Karboxylsyremetabolittens (E-3174) AUC synes dog at være forskellig mellem de to grupper med ca. 1,5 gange højere eksponering hos japanske forsøgspersoner end hos ikke-japanske forsøgspersoner. Den kliniske relevans af disse resultater er ikke kendt.

Hverken losartan eller dets aktive metabolit kan fjernes ved hæmodialyse.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker på basis af konventionelle undersøgelser af generel farmakologi, genotoksicitet samt karcinogent potentiale. Losartankalium/hydrochlorthiazids toksiske potential blev vurderet i gentagne toksicitetsundersøgelser af op til 6 måneders varighed hos rotter og hunde efter oral administration. De observerede ændringer i disse kombinationsundersøgelser blev hovedsageligt dannet af losartankomponenten. Administration af losartankalium/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 losartankalium/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 losartankalium/hydrochlorthiazid-kombinationen sent i gestationen og/eller diegivningen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

* 1. **Hjælpestoffer**

*Kerne:*

Lactose, monohydrat

Majsstivelse, prægelatineret

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat.

*Filmovertræk:*

Poly(vinylalkohol), delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum.

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

24 måneder

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70741

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. januar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. marts 2025