1. LEGEMIDLETS NAVN

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg losartankalium, ekvivalent med 91,52 mg losartan, og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktose 119,95 mg/tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.
Tablettene er gule, ovale, lett bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, tablettdimensjon 8 mm x 15 mm tykkelse 5,1 – 6,1 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon hos pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av losartan eller hydroklortiazid alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Hypertensjon
Losartan og hydroklortiazid skal ikke brukes som initialbehandling, men hos pasienter med blodtrykk som ikke er tilstrekkelig kontrollert med losartankalium eller hydroklortiazid alene.

Dosetitrering er anbefalt for hver av komponentene (losartan og hydroklortiazid).

Når det er klinisk hensiktsmessig, kan direkte overgang fra monoterapi til fast kombinasjonsbehandling vurderes hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert.

Vanlig vedlikeholdsdose av Losartan/Hydrochlorothiazide Krka er én tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg / hydroklortiazid 12,5 mg) én gang daglig. Hos pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 50 mg/12,5 mg, kan doseringen økes til én tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100 mg/25 mg (losartan 100 mg / hydroklortiazid 25 mg) én gang daglig. Maksimaldose er én tablett Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100 mg/25 mg én gang daglig. Vanligvis oppnås den antihypertensive effekten innen tre til fire uker etter behandlingsstart. Losartan/Hydrochlorothiazide Krka 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg / hydroklortiazid 12,5 mg) er tilgjengelig for pasienter som er titrert til 100 mg losartan og som trenger ytterligere blodtrykkskontroll.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter som behandles med hemodialyse
Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan- og hydroklortiazidtabletter er ikke anbefalt til pasienter som behandles med hemodialyse. Losartan/ hydroklortiazid -tabletter skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Bruk hos pasienter med intravaskulær volumdeplesjon
Volum- og/eller natriumdeplesjon bør korrigeres før behandling med losartan/ hydroklortiazid - tabletter.

Eldre personer
Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre personer.

Pediatrisk populasjon
Ingen erfaring hos barn og ungdom (< 18 år). Losartan/hydroklortiazid bør derfor ikke gis til barn og ungdom.

Administrasjonsmåte
Losartan/Hydrochlorothiazide Krka kan gis sammen med andre antihypertensive legemidler (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka tabletter skal svelges med et glass vann.
Losartan/Hydrochlorothiazide Krka kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, sulfonamidderivater (som hydroklortiazid) eller ovenfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Behandlingsresistent hypokalemi eller hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon; kolestase og sykdommer med galleveisobstruksjon
- Refraktær hyponatremi
- Symptomgivende hyperurikemi/urinsyregikt
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance <30 ml/min)
- Anuri
- Samtidig bruk av Losartan/Hydrochlorothiazide Krka og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Losartan
Angioødem
Pasienter med angioødem i anamnesen (hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge) bør følges nøye (se pkt. 4.8).

Hypotensjon og intravaskulær volumdeplesjon
Symptomgivende hypotensjon kan opptre, særlig etter første dose, hos pasienter som er volum- og/eller natriumdepleterte som følge av kraftig diuretisk behandling, saltfattig diett, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Krka tabletter (se pkt. 4.2 og 4.3).

Elektrolyttubalanse
Elektrolyttubalanse er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og bør behandles. Plasmakonsentrasjonen av kalium og kreatininclearance-verdiene bør derfor følges nøye. Pasienter med hjertesvikt og kreatininclearance mellom 30-50 ml/min bør spesielt følges nøye.

Samtidig bruk av losartan/ hydroklortiazid og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. legemidler som inneholder trimetoprim), er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon
På grunnlag av farmakokinetiske data som viser signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av losartan hos pasienter med cirrhose, bør Losartan/Hydrochlorothiazide Krka brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon i anamnesen. Man har ingen terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Losartan/Hydrochlorothiazide Krka er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Som følge av at renin-angiotensin-aldosteronsystemet hemmes, er det rapportert om endringer i nyrefunksjonen, inkludert nyresvikt (særlig hos pasienter med nyrefunksjon som er avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som pasienter med alvorlig hjerteinsuffisiens eller preeksisterende renal dysfunksjon).
Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er det også rapportert om økning i blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre. Disse endringene i nyrefunksjonen kan være reversible hvis behandlingen avbrytes. Losartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre.

Nyretransplantasjon
Det finnes ingen erfaring hos pasienter med nylig gjennomført nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme
Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved å hemme renin-angiotensinsystemet. Bruk av Losartan/Hydrochlorothiazide Krka tabletter er derfor ikke anbefalt.

Koronar hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom
Som for ethvert antihypertensivt middel, kan for stort blodtrykksfall forårsake hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom.

Hjertesvikt
Hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten nedsatt nyrefunksjon, er det – som for andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet – en risiko for alvorlig arteriehypotensjon og (ofte akutt) nedsatt nyrefunksjon.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati
Som med andre vasodilatorer, er spesiell forsiktighet indisert hos pasienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Intestinalt angioødem
Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert losartan (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør losartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Etniske forskjeller
Som sett for inhibitorer av angiotensinkonverterende enzym, er losartan og andre angiotensinantagonister tilsynelatende mindre effektive når det gjelder senking av blodtrykket hos svarte enn hos ikke-svarte. Dette skyldes sannsynligvis høyere prevalens av tilstander med lavt reninnivå hos svarte hypertensive pasienter.

Graviditet
Behandling med AII-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis

graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)
Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).
Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hydroklortiazid
Hypotensjon og elektrolytt-væskeubalanse
Som for all antihypertensiv behandling kan symptomgivende hypotensjon opptre hos noen pasienter. Pasienter bør undersøkes for kliniske tegn på væske- eller elektrolyttubalanse, f.eks. volumdeplesjon, hyponatremi, hypokloremisk alkalose, hypomagnesemi eller hypokalemi, som kan inntreffe ved diaré eller oppkast. Det bør hos slike pasienter foretas periodisk måling av serumelektrolytter med passende intervaller. Hyponatremi på grunn av fortynning kan forekomme hos ødematøse pasienter i varmt vær.

Metabolske og endokrine effekter
Behandling med tiazider kan svekke glukosetoleransen. Dosejustering av diabetesmidler, inkludert insulin, kan være nødvendig (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Tiazider kan redusere utskillelsen av kalsium i urinen og kan forårsake en midlertidig, svak økning av serumkalsium. Betydelig hyperkalsemi kan være bevis på skjult hyperparathyroidisme. Behandlingen med tiazider bør avbrytes før det utføres testing av parathyroidfunksjonen.

Økning av kolesterol- og triglyseridnivåer kan være assosiert med behandling med tiazider.

Behandling med tiazider kan hos visse pasienter fremkalle hyperurikemi og/eller urinsyregikt. Fordi losartan senker urinsyrenivået, vil losartan i kombinasjon med hydroklortiazid minske diuretikaindusert hyperurikemi.

Nedsatt leverfunksjon
Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv lever sykdom da tiazider kan forårsake intrahepatisk kolestase, og siden mindre endringer i væske og elektrolytt balansen kan utløse hepatisk koma.
Losartan/Hydrochlorothiazide Krka er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Hos pasienter som behandles med tiazider kan det forekomme overfølsomhetssreaksjoner uavhengig av tidligere allergi eller bronkialastma i anamnesen. Forverring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus (SLE) er rapportert etter bruk av tiazider.

Ikke-melanom hudkreft
I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å

minimere risikoen for hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt respiratorisk toksisitet
Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Losartan/Hydrochlorothiazide Krka seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Koroidal effusjon, akutt akutt myopati og sekundær akutt trangvinkelglaukom
Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige sykdommer som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (total lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Losartan
Rifampicin og flukonasol er rapportert å kunne redusere nivåene av aktiv metabolitt. De kliniske konsekvensene av disse interaksjonene er ikke evaluert.

Som for andre legemidler som hemmer angiotensin II eller dets virkninger, kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren, amilorid,) kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. legemidler som inneholder trimetoprim) resultere i økt serumkalium. Samtidig medisinering er ikke anbefalt.

Som for andre legemidler som påvirker ekskresjonen av natrium, kan litiumekskresjonen bli redusert. Serumlitiumnivåene bør derfor følges nøye dersom litiumsalter skal gis sammen med angiotensin II-reseptorantagonister.

Den antihypertensive effekten kan svekkes når angiotensin II-antagonister gis sammen med NSAIDs (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre ved antiinflammatoriske doser) og ikke-selektive NSAIDs. Samtidig bruk av angiotensin II-antagonister eller diuretika og NSAIDs kan medføre økt risiko for forverret nyrefunksjon, inkludert mulig akutt nyresvikt og økt serumkalium, særlig hos pasienter med dårlig preeksisterende nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, særlig hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør overveies å monitorere nyrefunksjonen etter oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

Hos noen pasienter med kompromittert nyrefunksjon som behandles med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, inkludert selektive syklooksygenase-2-hemmere, kan samtidig behandling med angiotensin II-reseptorantagonister resultere i ytterligere forverret nyrefunksjon. Disse effektene er vanligvis reversible.

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon

(inkludert akutt nyresvikt), sammenliknet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Andre substanser som induserer hypotensjon som trisykliske antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: Samtidig bruk med disse legemidlene som senker blodtrykket, som hoved- eller bieffekt, kan øke risikoen for hypotensjon.

Grapefruktjuice inneholder substanser som hemmer aktiviteten til CYP450-enzymer. Dette kan senke konsentrasjonen av den aktive metabolitten til losartan, noe som kan redusere den terapeutiske effekten. Inntak av grapefruktjuice bør unngås mens man tar losartan/HCTZ tabletter.

Hydroklortiazid
Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika når de gis samtidig:

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva
Potensering av ortostatisk hypotensjon kan forekomme.

Antidiabetika (orale midler og insulin)
Behandling med tiazider kan påvirke glukosetoleransen. Dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet som følge av risikoen for laktacidose indusert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Andre antihypertensive legemidler
Additiv effekt.

Kolestyramin og kolestipolresiner
Tilstedeværelse av anionbyttende resiner svekker absorpsjonen av hydroklortiazid. Enkeltdoser av enten kolestyramin eller kolestipolresiner binder hydroklortiazid og reduserer dets absorpsjon fra gastrointestinaltrakten med opptil henholdsvis 85 % og 43 %.

Kortikosteroider, ACTH
Intensivert elektrolyttdeplesjon, særlig hypokalemi.

Pressoraminer (f.eks. adrenalin)
Mulig redusert respons av pressoraminer, men ikke tilstrekkelig til å utelukke slik bruk.

Skjellettmuskelrelakserende midler, ikke-depolariserende (f.eks. tubokurarin)
Mulig økt respons av muskelrelakserende midler.

Litium
Diuretika reduserer renal clearance av litium og tilføyer en høy risiko for litiumtoksisitet. Samtidig bruk er ikke anbefalt.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (probenecid, sulfinpyrason og allopurinol)
Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke nivået av urinsyre i serum. Økning i doseringen av probenicid eller sulfinpyrason kan være nødvendig. Samtidig administrasjon med tiazider kan øke forekomsten av hypersensitivitetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge midler (f. eks. atropin, biperiden)
Øker biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømmingshastighet.

Cytotoksiske midler (f. eks. cyclofosfamid, metotreksat)
Tiazider kan redusere renal ekskresjon av cytotoksiske legemidler og potensere deres myelosuppressive effekter.

Salisylater

Ved høye doser salisylater kan hydroklortiazid fremme den toksiske effekten av salisylatene på sentralnervesystemet.

Metyldopa
Det har forekommet isolerte tilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

Cyklosporin
Samtidig bruk med cyklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyregikt-liknende komplikasjoner.

Digitalisglykosider
Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan favorisere begynnende digitalisinduserte hjertearrytmier.

Legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser
Periodisk måling av serumkalium og EKG er anbefalt når losartan/hydroklortiazid gis sammen med legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser (f. eks. digitalisglykosider og antiarytmika) og med følgende torsades de pointes (ventrikulær tachykardi)-induserende legemidler (inkludert noen antiarytmika), der hypokalemi er en predisponerende faktor for torsades de points (ventrikulær tachykardi):
- Klasse Ia antiarytmika (f. eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid).
- Klasse III antiarytmika (f. eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Noen antipsykotika (f. eks. tioridasin, klorpromasin, levomepromasin, trifluoperasin, cyamemasin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Andre (f. eks. bepridil, cisaprid, difemanil, intravenøs erytromycin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, intravenøs vinkamin).

Kalsiumsalter
Tiaziddiuretika kan øke serumkaliumnivåene som følge av redusert ekskresjon. Dersom kalsiumsupplementer må forskrives, bør serumkalsiumnivåene følges og kalsiumdoseringen bør justeres tilsvarende.

Interaksjoner med laboratorietester
Som følge av effektene på kalsiummetabolismen, kan tiazider interferere med paratyroidfunksjonstester (se pkt. 4.4).

Karbamazepin
Risiko for symptomgivende hyponatremi. Klinisk og biologisk monitorering er påkrevet.

Kontrastmidler som inneholder jod
I tilfeller av diuretikaindusert dehydrering er det økt risiko for akutt nyresvikt, særlig ved høye doser av jodpreparatet.
Pasienter bør være rehydrert før administrasjonen.

Amfoteracin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH eller stimulerende laksativer eller glycyrrhizin (funnet i lakris)

Hydroklortiazid kan intensivere elektrolyttubalanse, særlig hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II reseptorantagonister (AIIRAs):

Behandling med Angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (see pkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere om risiko for teratogenese ved eksponering for ACE-hemmere i første trimester , men en liten økt risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ anti-hypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for losartankalium/hydroklortiazid-behandling i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3) Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for losartankalium/hydroklortiazid i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt losartankalium/hydroklortiazid under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid:
Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.
Hydroklortiazid krysser placenta. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen til hydroklortiazid kan bruk under andre og tredje trimester føre til føtoplacental perfusjon og forsårsake føtale og neonatale effekter som ikterus, elektrolyttubalanse og trombocytopeni.
Hydroklortiazid bør ikke brukes for svangerskapsødem, høyt blodtrykk i forbindelse med svangerskap eller preeklampsi på grunn av risikoen for redusert plasmavolum og placental hypoperfusjon, uten en fordelaktige effekt på sykdomsårsaken.
Hydroklortiazid bør ikke brukes ved essesniell hypertansjon hos gravide med unntak av sjeldne situasjoner der ingen annen behandling kan benyttes.

Amming

Angiotensin II reseptorantagonister (AIIRAs):
Ettersom ingen informasjon er tilgjengelig vedrørende bruk av Losartan/Hydrochlorothiazide Krka under amming, er Losartan/Hydrochlorothiazide Krka ikke anbefalt og behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil under amming foretrekkes, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid huske på at svimmelhet eller søvnighet i enkelte tilfeller kan forekomme ved antihypertensiv behandling. Dette gjelder særlig ved behandlingsstart og når dosen økes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene under er klassifisert ved systemorganklasser og frekvens i henhold til følgende:

Svært vanlige: ≥1/10
Vanlige: ≥1/100, <1/10
Mindre vanlige: ≥1/1000, ≤1/100

Sjeldne: ≥1/10 000, ≤1/1000
Svært sjeldne: ≤ 1/10 000
Ikke kjent: (kan ikke fastslås ut ifra tilgjengelige data)

I kliniske studier med losartankaliumsalt og hydroklortiazid ble det ikke sett bivirkninger som er spesielt knyttet til denne kombinasjonen av substanser. Bivirkningene var begrenset til dem som tidligere er sett for losartankaliumsalt og/eller hydroklortiazid.
I kontrollerte kliniske studier for essensiell hypertensjon var svimmelhet den eneste bivirkningen som ble rapportert som substansrelatert som hadde høyere forekomst enn ved bruk av placebo hos 1 % eller mer av pasienter behandlet med losartan og hydroklortiazid.

I tillegg er følgende bivirkninger rapportert etter markedsføring av legemidlet:

Systemorganklasse	**Bivirkning**	**Frekvens**
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatitt	Sjeldne
Undersøkelser	Hyperkalemi, ALAT-økning	Sjeldne

Bivirkninger som er sett med en av enkeltkomponentene og kan være mulige bivirkninger av losartan/hydroklortiazid er følgende:

Losartan
Følgende bivirkninger har blitt rapportert for losartan i kliniske studier og etter markedsføring:

Systemorganklasse	**Bivirkning**	**Frekvens**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi, Henoch-Schönleins purpura, ekkymose, hemolyse	Mindre vanlige
	Trombocytopeni	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, sternalgi, angina pectoris, grad II AV-blokk, cerebrovaskulære hendelser, myokardinfarkt, palpitasjon, arytmier (atrieflimmer, sinusbradykardi, takykardi, ventrikulær takykardi, ventrikkelflimmer)	Mindre vanlige
Sykdommer i øre- og labyrint	Vertigo, tinnitus	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Tåkesyn, brenning/stikking i øyet, konjunktivitt, nedsatt synsskarphet	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter, kvalme, diaré, dyspepsi.	Vanlige
	Forstoppelse, tannsmerter, munntørrhet, flatulens, gastritt, oppkast, obstipasjon	Mindre vanlige
	Intestinalt angioødem	Sjelden
	Pankreatitt	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, fatigue, brystsmerter	Vanlige
	Ansiktsødem, ødem, feber	Mindre vanlige
	Influensaliknende symptomer, uvelhet	Ikke kjent

Sykdommer i lever og galleveier	Unormal leverfunksjon	Ikke kjent
Sykdommer I immunforsvaret	Hypersensitivitet: anafylaktiske reaksjoner, angioødem inkludert hevelser i spiserør og stemmebånd som gir hindringer av luftveiene og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge; i noen av disse pasientene er angioødem tidligere rapportert i forbindelse med bruk av andre legemidler, inkludert ACE-hemmere	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi, urinsyregikt	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper, ryggsmerter, bensmerter, myalgi	Vanlige
	Armsmerter, leddhevelser, knesmerter, smerter i muskler og skjelett, skuldersmerter, stivhet, artralgi, artritt, koksalgi, fibromyalgi, muskelsvakhet	Mindre vanlige
	Rhabdomyolyse	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Vanlige
	Nervøsitet, parestesi, perifer nevropati, tremor, migrene, synkope	Mindre vanlige
	Dysgeusi	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Vanlige
	Angst, angstlidelser, panikklidelser, forvirring, depresjon, unormale drømmer, søvnforstyrrelser, søvnighet, svekket hukommelse	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt	Vanlige
	Nokturi, hyppig vannlating, urinveisinfeksjon	Mindre vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Nedsatt libido, erektil dysfunksjon/impotens	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste, øvre luftveisinfeksjoner, tett nese, sinusitt, sinuslidelser	Vanlige
	Faryngeale plager, faryngitt, laryngitt, dyspné, bronkitt, epistakse, rhinitt, respiratorisk tetthet.	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Alopeci, dermatitt, tørr hud, erytem, rødming, lysfølsomhet, pruritus, utslett, urticaria, svetting	Mindre vanlige

Karsykdommer	Vaskulitt	Mindre vanlige
	Doserelaterte ortostatiske effekter	Ikke kjent
Undersøkelser	Hyperkalaemi, let redusert hematokritt og hemoglobin, hypoglykemi	Vanlige
	Lett økte serumnivå av urinstoff og kreatinin	Mindre vanlige
	Økning i leverenzymer og bilirubin	Svært sjeldne
	Hyponatremi	Ikke kjent

Hydroklortiazid

Systemorganklasse	**Bivirkninger**	**Frekvens**
Godaretede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) [1]	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktiske reaksjoner	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Kefalalgi	Vanlige
Øyesykdommer	Forbigående synstap, xantopsi.	Mindre vanlige
	Koroidal effusjon, akutt myopati, akutt trangvinkelglaukom	Ikke kjent
Karsykdommer	Nekrotiserende angiitt (vaskulitt, hudvaskulitt)	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Respirasjonsforstyrrelser, inkludert pneumonitt og lungeødem	Mindre vanlige
	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Sialoadenitt, spasmer, mageirritasjon, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Ikterus (intrahepatisk kolestase), pankreatitt	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Lysfølsomhet, urticaria, toksisk epidermal nekrolyse	Mindre vanlige
	Kutan lupus erythematosus	Ikke kjent

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Glukosuri, interstitiell nefritt, nyredysfunksjon, nyresvikt	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, svimmelhet	Mindre vanlige

[1] Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Spesifikk informasjon om Losartan/Hydrochlorothiazide Krka med hensyn til behandling av overdosering finnes ikke. Behandlingen er symptomatisk og støttende. Behandling med Losartan/Hydrochlorothiazide Krka må avbrytes og pasienten observeres nøye. Fremkalling av brekning foreslås ved nylig inntak av legemidlet. Eventuell dehydrering, elektrolyttforstyrrelse, leverkoma og hypotensjon korrigeres i samsvar med vanlig praksis.

Losartan
Det finnes begrensede data om overdose hos mennesker. De mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan forekomme ut fra parasympatisk (vagus) stimulering. Støttende behandling bør gis dersom symptomgivende hypotensjon inntreffer.
Hverken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes via hemodialyse.

Hydroklortiazid
De mest vanlige tegn og symptomer er de som er forårsaket av elektrolyttdeplesjon (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som følge av overdreven diurese. Dersom digitalis også er tatt, kan hypokalemi fremheve arytmier i hjertet.

I hvilken grad hydroklortiazid kan fjernes via hemodialyse er ikke fastslått.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister og diuretika, ATC-kode: C09D A01.

Losartan-Hydroklortiazid
Komponentene i Losartan/Hydrochlorothiazide Krka har vist å ha en større blodtrykkssenkende effekt (additiv effekt) enn monoterapi av de enkelte komponentene. Denne effekten er antatt å være et resultat av de komplementære effektene til begge komponentene. Som et resultat av den diuretiske effekten, øker i tillegg hydroklortiazid plasmareninaktiviteten og aldosteronsekresjonen, minsker serumkalium og øker angiotensin II-nivåene. Tilførsel av losartan hemmer alle de fysiologisk relevante effektene av angiotensin II og kan via hemming av aldosteron bidra til minskning av kaliumtapet som er forbundet med diuretika.

Losartan har vist å ha mild og forbigående urikosurisk effekt. Hydroklortiazid er vist å gi en beskjeden økning i urinsyre. Kombinasjonen av losartan og hydroklortiazid kan bidra til å redusere diuretikaindusert hyperurikemi.

Den blodtrykkssenkende effekten av Losartan/Hydrochlorothiazide Krka vedvarer i 24 timer. I kliniske studier av minimum ett års varighet vedvarte den antihypertensive effekten ved kontinuerlig behandling. På tross av den signifikante blodtrykksreduksjonen, hadde Losartan/Hydrochlorothiazide Krka ingen klinisk signifikant effekt på hjertefrekvensen. Etter 12 ukers behandling med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg i kliniske studier var sittende lavest diastolisk blodtrykk gjennomsnittlig redusert opp til 13,2 mmHg.

Losartan/Hydrochlorothiazide Krka reduserer blodtrykket effektivt hos menn og kvinner, svarte og ikke-svarte og hos yngre (<65 år) og eldre (≥65 år) pasienter, og er effektiv ved alle grader av hypertensjon.

Losartan
Losartan er en syntetisk fremstilt oral angiotensin II-reseptor (type AT1)- antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, er det primære, aktive hormonet i renin/angiotensin-systemet og en avgjørende faktor i patofysiologien ved hypertensjon. Angiotensin II bindes til AT1-reseptoren som finnes i mange vev (f.eks. glatt karmuskulatur, binyre, nyrer og hjerte), og har flere viktige biologiske oppgaver, inkludert vasokonstriksjon og aldosteronfrigjøring. Angiotensin II stimulerer også celledelingen i glatt muskulatur.
Losartan hemmer AT1-reseptoren selektivt. In vitro og in vivo hemmer losartan og dens farmakologisk aktive karboksylsyremetabolitt E-3174 alle fysiologisk relevante virkninger av angiotensin II, uavhengig av kilde eller syntesevei.

Losartan har ingen agonistisk effekt og hemmer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er viktige for kardiovaskulær regulering. Losartan hemmer heller ikke ACE (kininase II), enzymet som nedbryter bradykinin, noe som betyr at det ikke er økning i bradykininmedierte bivirkninger.

Under behandling med losartan fører bortfall av den negative responsen fra angiotensin II på reninsekresjonen til økt reninaktivitet i plasma (PRA). Økt PRA fører til økt mengde angiotensin II i plasma. På tross av disse økningene, opprettholdes den antihypertensive effekten og hemmingen av aldosteronkonsentrasjonen i plasma, noe som indikerer effektiv blokkade av angiotensin II-reseptoren. Etter avsluttet behandling med losartan falt PRA- og angiotensin II-verdiene til utgangsnivået innen 3 dager.
Både losartan og dens primære, aktive metabolitt har langt større affinitet til AT1-reseptoren enn til AT2-reseptoren. Ved en sammenligning basert på vekt, er den aktive metabolitten 10 til 40 ganger mer aktiv enn losartan.

I en studie som var spesielt designet for å vurdere forekomsten av hoste hos pasienter behandlet med losartan sammenliknet med pasienter behandlet med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste rapportert likt av pasienter som fikk losartan eller hydroklortiazid, og signifikant mindre enn hos pasienter som ble behandlet med ACE-hemmere. I en total analyse av 16 dobbeltblinde kliniske studier med 4131 pasienter, var i tillegg forekomsten av spontant rapportert hoste hos pasienter behandlet med losartan lik (3,1 %) forekomsten hos pasienter behandlet med placebo (2,6 %) eller hydroklortiazid (4,1 %), men forekomsten med ACE-hemmere var 8,8 %

Når losartankalium gis til ikke-diabetiske, hypertensive pasienter med proteinuri, ses en signifikant reduksjon i proteinuri, fraksjonell ekskresjon av albumin og IgG. Losartan opprettholder glomerulusfiltrasjonshastighet og reduserer filtrasjonsfraksjonen. Generelt forårsaker losartan en reduksjon av urinsyre i serum (vanligvis <0,4 mg/dl), som vedvarte ved kronisk behandling.

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

Losartan 25 mg og 50 mg har positive hemodynamiske og nevrohormonelle effekter hos pasienter med venstre ventrikkelsvikt. Effektene er karakterisert ved økt hjerteindeks og redusert kiletrykk i lungene (pulmonary capillary wedge pressure), redusert systemisk vaskulær motstand, redusert gjennomsnittlig systemisk arterietrykk og redusert hjertefrekvens og redusert mengde sirkulerende aldosteron og noradrenalin. Forekomst av hypotensjon var doseavhengig hos disse pasientene med hjertesvikt.

Hypertensjonsstudier
Dosering med losartan en gang daglig til pasienter med mild til moderat essensiell hypertensjon, viste i kontrollerte kliniske studier å gi statistisk signifikant reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk. Blodtrykksmålinger 24 timer etter at dosen var tatt i forhold til 5-6 timer etter at dosen var tatt, viste blodtrykksreduksjon over 24 timer. Den naturlige rytmen i løpet av dagen ble opprettholdt. Blodtrykksreduksjonen ved slutten av doseintervallet var 70-80 % av effekten sett 5-6 timer etter at dosen ble gitt.

Seponering av losartan hos hypertensive pasienter viste ingen brå økning i blodtrykket (rebound). Losartan hadde ingen klinisk signifikant effekt på hjertefrekvensen på tross av den markerte blodtrykksreduksjonen.

Losartan er like effektiv hos menn og kvinner, og hos yngre (under 65 år) og eldre hypertensive pasienter.

LIFE-studien
Losartan Intervension For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomisert, trippelblindet, aktivt kontrollert studie med 9193 hypertensive pasienter i alderen 55 til 80 år med EKG-dokumentert venstre ventrikkelhypertrofi. Pasientene ble randomisert til losartan 50 mg en gang daglig eller atenolol 50 mg en gang daglig. Dersom ønsket blodtrykk (< 140/90 mmHg) ikke ble nådd, ble det først gitt tillegg av hydroklortiazid (12,5 mg). Ved behov ble dosen av losartan eller atenolol deretter økt til 100 mg en gang daglig. Andre antihypertensiva, med unntak av ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister eller betablokkere, ble lagt til ved behov for å oppnå ønsket blodtrykk.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år.

Det primære sammensatte endepunktet var kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, målt som reduksjon i kombinert forekomst av kardiovaskulær død, slag og myokardinfarkt. Blodtrykket ble signifikant senket til samme nivå i de to gruppene. Behandling med losartan resulterte i 13,0 % risikoreduksjon (p=0,021, 95 % konfidensintervall 0,77-0,98) sammenliknet med atenolol for pasienter som oppnådde det primære sammensatte endepunktet. Dette skyldtes hovedsakelig reduksjon i forekomsten av slag. Behandling med losartan reduserte risikoen for slag med 25 % i forhold til atenolol (p=0,001 95% konfidensinterval 0,63-0,89). Andelen kardiovaskulær død og myokardinfarkt var ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)
Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.
ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelen ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Hydroklortiazid
Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker de renale tubulære mekanismene for elektrolyttreabsorpsjon ved direkte å øke ekskresjonen av natrium og klorid i omtrent tilsvarende mengder. Den diuretiske virkningen av hydroklortiazid reduserer plasmavolum, øker plasmareninaktivitet og øker aldosteronsekresjon, ledsaget av økning i kalium- og bikarbonattap i urinen og reduksjon av serumkalium. Renin-aldosteron-forbindelsen er mediert av angiotensin II. Samtidig administrasjon av angiotensin II-reseptorantagonist tenderer derfor til å reversere kaliumtapet som er assosiert med tiaziddiuretika.

Etter oral bruk starter diuresen innen 2 timer, når maksimum etter om lag 4 timer og vedvarer i om lag 6 til 12 timer. Den antihypertensive effekten varer i opp til 24 timer.

Ikke-melanom hudkreft
Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ (≥50 000 mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95% KI: 3,68-4,31) for SCC. En klar sammenheng i kumulativ doserespons ble observert for både BCC SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Losartan
Losartan absorberes godt etter oral administrasjon og gjennomgår førstepassasje metabolisme. Det dannes en aktiv karboksylsyremetabolitt og andre inaktive metabolitter. Losartans systemiske biotilgjengelighet er ca. 33 %. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon for losartan og den aktive metabolitten nås etter henholdsvis 1 time og 3-4 timer. Det var ingen klinisk signifikant effekt på plasmakonsentrasjonsprofilen til losartan når legemidlet ble gitt sammen med et standardmåltid.

Distribusjon

Losartan
For både losartan og den aktive metabolitten er plasmaproteinbindingen ≥99 %, primært til albumin. Distribusjonsvolumet for losartan er 34 liter. Studier på rotter indikerer at losartan passerer blod-hjerne-barrieren i liten grad, om noe i det hele tatt.

Hydroklortiazid
Hydroklortiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod-hjerne-barrieren. Utskilles i morsmelk.

Biotransformasjon

Losartan
Ca. 14 % av intravenøst eller oralt tilført losartan omdannes til den aktive metabolitten. Etter oral og intravenøs administrasjon av 14C-merket losartankalium skyldtes den sirkulerende radioaktiviteten i plasma primært losartan og den aktive metabolitten. Det ble sett minimal omdanning av losartan til den aktive metabolitten hos omtrent en prosent av de undersøkte personene.

I tillegg til den aktive metabolitten dannes det inaktive metabolitter, inklusive to hovedmetabolitter dannet ved hydroksylering av butylsidekjeden og en mindre metabolitt, et N-2 tetrasolglukuronid.

Eliminasjon

Losartan
Plasmaclearance av losartan og den aktive metabolitten er henholdsvis ca. 600 ml/min. og 50 ml/min. Renal clearance av losartan og den aktive metabolitten er henholdsvis ca. 74 ml/min. og 26 ml/min. Når losartan gis oralt, utskilles ca. 4 % av dosen uendret i urinen og ca. 6 % av dosen utskilles i urinen som aktiv metabolitt. Farmakokinetikken til losartan og den aktive metabolitten er lineær ved orale doser av losartankalium opp til 200 mg.

Etter oral administrasjon avtar plasmakonsentrasjonen både for losartan og metabolitten polyeksponensielt, med en terminal halveringstid på henholdsvis 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering av 100 mg en gang daglig akkumuleres hverken losartan eller den aktive metabolitten signifikant i plasma.

Utskillelse både via galle og urin bidrar til eliminasjonen av losartan og dets metabolitter.
Etter en oral dose av 14C -merket losartan hos menneske ble ca. 35 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 58 % i feces.

Hydroklortiazid
Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres raskt via nyrene. Etter at plasmanivåene er fulgt i minst 24 timer, er halveringstiden i plasma sett å variere mellom 5,6 og 14,8 timer. Minst 61 prosent av den orale dosen elimineres uendret innen 24 timer.

Pasientfaktorer

Losartan-Hyroklortiazid
Plasmakonsentrasjonene av losartan og den aktive metabolitten, og absorpsjonen av hydroklortiazid er ikke signifikant forskjellige hos eldre med hypertensjon i forhold til hos unge med hypertensjon.

Losartan
Hos pasienter med mild til moderat alkoholindusert levercirrhose var plasmanivåene etter oral administrasjon av losartan og den aktive metabolitten henholdsvis 5 og 1,7 ganger høyere enn hos unge frivillige menn.

Farmakokinetiske studier viste at AUC (areal under kurve) av losartan hos japanske og ikke-japanske friske frivillige menn ikke er forskjellig. Imidlertid var AUC for karboksylsyremetabolitten (E-3174) forskjellig hos de to gruppene, med tilnærmet 1,5 ganger høyere eksponering hos japanske personer enn hos ikke-japanske personer. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Hverken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesielle farer for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell farmakologi og gentoksisitet. Det toksiske potensialet av losartan/hydroklortiazid ble vurdert i

kroniske toksisitetsstudier med opptil 6 måneders varighet hos rotter og hunder etter oral administrasjon. Endringene sett i disse studiene med bruk av kombinasjonsbehandling, ble hovedsakelig produsert av losartankomponenten. Administrasjon av kombinasjonen losartan/hydroklortiazid induserte reduksjon i parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt), økt urea-N i serum, redusert hjertevekt (uten histologisk korrelasjon) og gastrointestinale endringer (lesjoner i mukøse membraner, sår, erosjoner, blødninger). Det var ingen bevis for teratogenisitet hos rotte eller kanin behandlet med kombinasjonen losartan/hydroklortiazid. Føtal toksisitet hos rotte, vist ved liten økning i overtallige ribbein i F_1-generasjonen ble sett når hunnene ble behandlet før og i løpet av drektighetsperioden. Som sett i studier med bruk av losartan alene, forekom føtale og neonatale bivirkninger, inkludert renal toksisitet og føtal død, når drektige rotter ble behandlet med kombinasjonen losartan/hydroklortiazid sent i drektighetsperioden og/eller ved amming.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Maisstivelse, pregelatinisert
Cellulose, mikrokrystallinsk
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Hypromellose
Makrogol 4000
Kinolingult (E104)
Talkum
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

HDPE tablettbeholder:
Holdbarhet etter at pakningen er åpnet er 100 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al/PVC/PVDC transparente blisterbrett, esker.
Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 112 filmdrasjerte tabletter.
Polyetylen (HDPE, hvit) tablettbeholder med forseglet skrukork av polypropylen (PP, hvit): 100 filmdrasjerte tabletter, i en pappeske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5209

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2008-07-09 / 2011-04-02

10. OPPDATERINGSDATO

30.11.2025

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no.