1. LEGEMIDLETS NAVN

Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 50 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 100 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg losartankalium tilsvarende 45,85 mg losartan, og 12,5 mg hydroklortiazid.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg losartankalium tilsvarende 91,7 mg losartan, og 12,5 mg hydroklortiazid.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg losartankalium tilsvarende 91,7 mg losartan, og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt
50/12,5 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 79 mg laktose (vannfri)
100/12,5 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 158 mg laktose (vannfri)
100/25 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 158 mg laktose (vannfri)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 50 mg/12,5 mg tabletter: Runde, mørkegule, filmdrasjerte tabletter med en diameter på ca. 8 mm.
Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 100 mg/12,5 mg tabletter: Runde, hvit, filmdrasjerte tabletter med en diameter på ca. 10,5 mm preget med en "L" på den andre siden.
Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 100 mg/25 mg tabletter: Runde, lysegule, filmdrasjerte tabletter med en diameter på ca. 10,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley er indisert for behandling av essensiell hypertensjon til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av losartan eller hydroklortiazid alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hypertensjon
Losartan og hydroklortiazid skal ikke brukes som innledende behandling, men hos pasienter med blodtrykk som ikke er tilstrekkelig kontrollert av losartankalium eller hydroklortiazid alene.
Dosetitrering er anbefalt for hvert av virkestoffene (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/Hydroklortiazid Medical Valley er én tablett Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 50 mg/12,5 mg (losartankalium 50 mg /hydroklortiazid 12,5 mg) én gang daglig. Hos pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 50 mg/12,5 mg, kan dosen økes til én tablett Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley

100 mg/25 mg (losartankalium 100 mg / hydroklortiazid 25 mg) én gang daglig. Maksimaldose er én tablett Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 100 mg/25 mg én gang daglig. Vanligvis oppnås den antihypertensive effekten innen tre til fire uker etter behandlingsstart. Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 100 mg/12,5 mg (losartankalium 100 mg/hydroklortiazid 12,5 mg) er tilgjengelig for pasienter som er titrert til 100 mg losartankalium, og som trenger ytterligere blodtrykkskontroll.

Spesielle populasjoner

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/hydroklortiazid-tabletter 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 pkt. 4.3).

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

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

Bruk hos eldre
Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Bruk hos barn og ungdommer (< 18 år)
Det finnes ikke erfaring hos barn og ungdom. Losartan/hydroklortiazid skal derfor ikke gis til barn og ungdommer.

Administrasjonsmåte
Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley kan gis sammen med andre antihypertensive legemidler (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).
Tabletten skal svelges hele med et glass vann. Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley kan gis med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor losartan, sulfonamidderivater (som hydroklortiazid) eller 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 graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance < 30 ml/min)
- Anuri
- Samtidig bruk av Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 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 (hevelser i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge) bør overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

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.

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/hydroklortiazid-tabletter (se pkt. 4.2 og 4.3).

Elektrolyttforstyrrelser
Elektrolyttforstyrrelser er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og bør behandles. Plasmakonsentrasjonen av kalium og kreatininclearance-verdiene bør derfor overvåkes nøye. Pasienter med hjertesvikt og kreatininclearance mellom 30-50 ml/min bør overvåkes 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/hydroklortiazid-tabletter brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon i anamnesen. Man har ingen terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Losartan/hydroklortiazid-tabletter 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/hydroklortiazid-tabletter er derfor ikke anbefalt.

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

Etniske forskjeller
Som sett for hemmere av angiotensinkonverterende enzym er losartan og andre angiotensinantagonister tilsynelatende mindre effektive når det gjelder senking av blodtrykket hos mørkhudete pasienter av afrikansk opprinnelse enn hos andre pasienter. Dette skyldes sannsynligvis høyere prevalens av tilstander med lavt reninnivå hos hypertensive pasienter i denne populasjonen. .

Graviditet
Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke igangsettes ved graviditet. Med mindre vedvarende behandling med angiotensin II-reseptorantagonist anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte til alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandlingen med angiotensin II-reseptorantagonister stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes dersom det er hensiktsmessig (se pkt. 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-hemmer, 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 overvåking av spesialist og med hyppig og nøye overvåking av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

<u>Hydroklortiazid</u>

Hypotensjon og elektrolyttforstyrrelser/væskeubalanse
Som for all antihypertensiv behandling kan symptomgivende hypotensjon opptre hos noen pasienter. Pasienter bør undersøkes for kliniske tegn på væskeubalanse eller elektrolyttforstyrrelser, 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 manifestere seg 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.

Øyesykdommer
Koroidal effusjon, akutt myopati og sekundær trangvinkelglaukom:
Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopati og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende reduksjon i synsskarphet eller okulær smerte, og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. 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.

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/Hydroklortiazid Medical Valley seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Nedsatt leverfunksjon
Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom fordi det kan forårsake intrahepatisk kolestase, og fordi mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan fremskynde leverkoma.

Losartan/hydroklortiazid-tabletter er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Ikke-melanom hudkreft
I to epidemiologiske studier basert på det danske nasjonale kreftregisteret er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom) hos pasienter med økende kumulativ dose av hydroklortiazid. Fotosensibiliserende effekter av hydroklortiazid kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar hydroklortiazid bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og umiddelbart ta kontakt med lege ved mistenkelige hudforandringer. Mulige forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV-stråling, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av hydroklortiazid revurderes (se også pkt. 4.8).

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

Hjelpestoffer
Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel 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 har ikke blitt undersøkt.

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 administrering ikke anbefalt.

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

Den antihypertensive effekten kan svekkes når angiotensin II-reseptorantagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) (dvs. selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre ved antiinflammatoriske doser) og ikke-selektive NSAIDs. Samtidig bruk av angiotensin II-reseptorantagonister 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 overvåke nyrefunksjonen etter oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

Hos noen pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med NSAIDs, inkludert selektive COX-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), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Andre legemidler 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/hydroklortiazid-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.

Skjelettmuskelrelakserende 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 dosen av probenicid eller sulfinpyrason kan være nødvendig. Samtidig administrasjon med tiazider kan øke forekomsten av overfølsomhetsreaksjoner 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 utskillelsen av cytotoksiske legemidler fra nyrene og potensere deres myelosuppressive effekter.

Salisylater
Ved høye doser av 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.

Ciklosporin
Samtidig bruk med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyregiktlignende komplikasjoner.

Digitalisglykosider
Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan favorisere begynnende digitalisinduserte hjertearytmier.

Legemidler påvirket 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 takykardi)-induserende legemidler (inkludert noen antiarytmika), der hypokalemi er en predisponerende faktor for torsades de points:

- 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, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV)

Kalsiumsalter
Tiaziddiuretika kan øke serumkalsiumnivåene som følge av redusert utskillelse. Dersom kalsiumsupplementer må forskrives, bør serumkalsiumnivåene overvåkes 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 overvåking 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.

Amfotericin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH, stimulerende laksativer eller glycyrrhizin (finnes i lakris)
Hydroklortiazid kan intensivere elektrolyttforstyrrelser, særlig hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Angiotensin II-reseptorantagonister:
Bruk av AII reseptorantagonister er ikke anbefalt i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Bruk av AII reseptorantagonist er kontraindisert i graviditetens andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske bevis vedrørende risiko for teratogen effekt etter eksponering for ACE-hemmere i løpet av første trimester av graviditeten har ikke vært utvetydige, og en liten risikoøkning kan ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med AII-reseptorantagonister, men det kan likevel være en tilsvarende risiko for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med AII-reseptorantagonist anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide, flyttes over på alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandlingen med AII-reseptorantagonister stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes, dersom det er hensiktsmessig.

Eksponering overfor AII-reseptorantagonist i løpet av andre og tredje trimester er kjent for å indusere human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, retardert skalleforbening) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og skalle er anbefalt dersom eksponering overfor AII-reseptorantagonister har skjedd fra andre trimester av graviditeten.

Spebarn med mødre som har tatt AII-reseptorantagonister, bør observeres nøye for hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid
Det er begrenset erfaring med hydroklortiazid i løpet av graviditeten, spesielt i løpet av første trimester. Dyrestudier er mangelfulle.

Hydroklortiazid krysser placentabarrieren. Basert på farmakologiske virkningsmekanismer av hydroklortiazid kan bruk i løpet av andre og tredje trimester føre til føtal perfusjon gjennom placenta og forårsake føtale og neonatale påvirkninger som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, hypertensjon under graviditeten eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon i placenta uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan brukes.

Amming

Angiotensin II-reseptorantagonister
Fordi ingen informasjon er tilgjengelig vedrørende bruk av Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley ved amming, er bruk av Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley under amming ikke anbefalt. Alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte.

Hydroklortiazid
Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir intensiv diurese, kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley under amming er ikke anbefalt. Hvis Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley brukes under amming, bør doseringen være så lav som mulig.

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 nedenfor er klassifisert etter organklassesystem og frekvens i henhold til følgende:

Svært vanlige (≥ 1/10)
Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)
Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Svært sjeldne (< 1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

I kliniske studier med losartankaliumsalt og hydroklortiazid ble det ikke sett bivirkninger som er spesifikt knyttet til selve kombinasjonen. 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 legemiddelrelatert som hadde høyere forekomst enn ved bruk av placebo hos 1 % eller flere av pasientene behandlet med losartan og hydroklortiazid.

Ved siden av disse er flere bivirkninger rapportert etter at losartan/hydroklortiazid-tabletter kom på markedet:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
sykdommer i lever og galleveier	hepatitt	sjeldne
undersøkelser	hyperkalemi, forhøyet ALAT	sjeldne

Bivirkninger som er sett for hver av de enkelte virkestoffene, og som kan være potensielle bivirkninger for losartankalium/hydroklortiazid, er som følger:

Losartan

Følgende bivirkninger er rapportert for losartan i kliniske studier og etter at legemidlet kom på markedet:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi, Henoch-Schönleins purpura, ekkymose, hemolyse	mindre vanlig
	trombocytopeni	ikke kjent
hjertesykdommer	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, sternalgi, angina pectoris, AV-blokk grad II, cerebrovaskulær hendelse, myokardinfarkt, palpitasjoner, arytmi (atriefibrillering, sinusbradykardi, takykardi, ventrikkeltakykardi, ventrikkelfibrillering)	mindre vanlige
sykdommer i øre og labyrint	vertigo, tinnitus	mindre vanlige
øyesykdommer	tåkesyn, brennende/stikkende følelse i øyet, konjunktivitt, redusert synsskarphet	mindre vanlige
gastrointestinale sykdommer	abdominalsmerter, kvalme, diaré, dyspepsi	vanlige
	forstoppelse, tannsmerter, tørr munn, flatulens, gastritt, oppkast	mindre vanlige
	intestinalt ødem	sjeldne
	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	unormale leverfunksjoner	ikke kjent
forstyrrelser i immunsystemet	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; hos 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, leggsmerter, myalgi	vanlige
	armsmerter, hovne ledd, knesmerter, muskel/skjelettsmerter, skuldersmerter, stivhet, artralgi, artritt, koksalgi, fibromyalgi, muskelsvakhet	mindre vanlige
	rabdomyolyse	ikke kjent
nevrologiske sykdommer	hodepine, svimmelhet,	vanlige
	nervøsitet, parestesier, perifer nevropati, skjelvinger, migrene, synkope	mindre vanlige
	dysgeusi	ikke kjent
psykiatriske lidelser	insomni	vanlige
	engstelse, angst, panikk, forvirring, depresjon, unormale drømmer, søvnforstyrrelser, søvnighet, hukommelsestap	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, infeksjon i øvre luftveier, tett nese, sinusitt, sykdom i bihulene	vanlige
	ubehag i svelget, faryngitt, lanyngitt, dyspné, bronkitt, epistakse, rhinitt, luftveisobstruksjon	mindre vanlige
hud- og underhudssykdommer	alopesi, dermatitt, tørr hud, erytem, flushing, fotosensitivitet, pruritus, utslett, urtikaria, svetting	mindre vanlige
karsykdommer	vaskulitt	mindre vanlige
	doserelaterte ortostatiske effekter	ikke kjent
undersøkelser	hyperkalemi, liten reduksjon i hematokrit og hemoglobin, hypoglykemi	vanlige
	liten økning i urea- og kreatininnivåer i serum	mindre vanlige
	økning i leverenzymer og bilirubin	svært sjeldne
	hyponatremi	ikke kjent

Hydroklortiazid

System organklasse	**Bivirkning**	**Frekvens**
sykdommer i blod og lymfatiske organer	agranulocytose, aplastisk anemi, hemolytisk anemi,	mindre vanlige

	leukopeni, purpura, trombocytopeni	
forstyrrelser i immunsystemet	anafylaktisk reaksjon	sjeldne
stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	anoreksi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi	mindre vanlige
psykiatriske lidelser	insomni	mindre vanlige
nevrologiske sykdommer	kefalalgi	vanlige
øyesykdommer	forbigående tåkesyn, xantopsi	mindre vanlige
	koroidal effusjon, akutt myopati, akutt trangvinkelglaukom	ikke kjent
karsykdommer	nekrotiserende angiitt (vaskulitt, kutan vaskulitt)	mindre vanlige
sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	respiratoriske sykdommer inkludert pneumonitt og lungeødem	mindre vanlige
	akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)	svært sjelden
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	fotosensitivitet, urtikaria, toksisk epidermal nekrolyse	mindre vanlige
	kutan lupus erythematosus	ikke kjent
sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelkramper	mindre vanlige
godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom)	ikke kjent
sykdommer i nyre og urinveier	glukosuri, interstitiell nefritt, renal dysfunksjon, nyresvikt	mindre vanlige
generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	feber, svimmelhet	mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av hydroklortiazid 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/Hydroklortiazid Medical Valley med hensyn til behandling av overdose finnes ikke. Behandlingen er symptomatisk og støttende. Behandling med Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley må avbrytes og pasienten overvåkes 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.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes via hemodialyse.

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

I hvilken grad hydroklortiazid kan fjernes via hemodialyse har ikke blitt fastslått.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II -reseptorblokkere (ARBs) og diuretika, ATC-kode C09D A01

Losartan/hydroklortiazid

Virkestoffene i losartan/hydroklortiazid i kombinasjon har vist å ha en større blodtrykkssenkende effekt (additiv effekt) enn monoterapi av de enkelte virkestoffene. Denne effekten er antatt å være et resultat av de komplementære effektene av begge virkestoffene. 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/hydroklortiazid 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/hydroklortiazid ingen klinisk signifikant effekt på hjertefrekvensen. Etter 12-ukers behandling med losartankalium 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg i kliniske studier var sittende diastolisk blodtrykk gjennomsnittlig redusert opptil 13,2 mmHg.

Losartan/hydroklortiazid reduserer blodtrykket effektivt hos menn og kvinner, hos mørkhudete pasienter av afrikansk opprinnelse og andre pasienter, 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 AT_1) 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 AT_1-reseptoren som finnes i mange vev (f.eks. glatt karmuskulatur, binyre, nyre og hjerte), og har flere viktige biologiske oppgaver, inkludert vasokonstriksjon og aldosteronfrigjøring. Angiotensin II stimulerer også celledelingen i glatt muskulatur.

Losartan hemmer AT_1-reseptoren selektivt. *In vitro* og *in vivo* hemmer losartan og dets 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 bryter ned bradykinin, noe som betyr at det ikke er økning i uønskede bradykininmedierte effekter.

Ved behandling av 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 blokade av angiotensin II-reseptoren. Etter avsluttet behandling med losartan falt PRA- og angiotensin II-verdiene til utgangsnivået innen 3 dager.

Både losartan og dets primære, aktive metabolitt har langt større affinitet til AT_1-reseptoren enn til AT_2-reseptoren. Ved 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 sammenlignet 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 dobbeltblindede 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 losartan gis til ikke-diabetiske, hypertensive pasienter med proteinuri, ses en signifikant reduksjon i proteinuri, fraksjonell ekskresjon av albumin og IgG. Losartan opprettholder glomerulær filtrasjonshastighet 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.

Losartankalium 25 mg og 50 mg har positive hemodynamiske og nevrohormonelle effekter hos pasienter med venstre ventrikkelsvikt. Effektene er karakterisert ved økt hjerteindeks og redusert innkilt lungearterietrykk (pulmonary capillary wedge pressure), redusert systemisk vaskulær motstand, redusert gjennomsnittlig systemisk arterietrykk og redusert hjertefrekvens og redusert mengde sirkulerende aldosteron og noradrenalin. Forekomsten 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
LIFE («Losartan Intervension For Endpoint reduction in hypertension»)-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 én gang daglig eller atenolol 50 mg én 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 én gang daglig. Andre antihypertensiva, med unntak av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister 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 hjerteinfarkt. 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) sammenlignet 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 % konfidensintervall 0,63–0,89). Andelen kardiovaskulær død og hjerteinfarkt 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 diabetes mellitus type 2 med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde diabetes mellitus type 2 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 tilsvarende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints»)-studien var å undersøke fordelen ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptorantagonist hos pasienter med diabetes mellitus type 2 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 nedsatt nyrefunksjon) 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 utskillelsen 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 opptil 24 timer.

Ikke-melanom hudkreft
Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en dose-avhengig sammenheng mellom bruk av hydroklortiazid 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 plateepitelkarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av hydroklortiazid (≥ 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. Det ble sett et klart kumulativt dose-respons-forhold både for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for hydroklortiazid: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en «risk-set sampling» 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 førstepassasjemetabolisme. 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 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

Omtrent 14 % av intravenøst eller oralt tilført losartan omdannes til den aktive metabolitten. Etter oral og intravenøs administrasjon av ^{14}C-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 1 % av de undersøkte personene.

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

Eliminasjon

Losartan

Plasma-clearance 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 uomdannet 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 én gang daglig akkumuleres verken losartan eller den aktive metabolitten signifikant i plasma.

Utskillelse via både galle og urin bidrar til eliminasjonen av losartan og dets metabolitter. Etter en oral dose av ^{14}C-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 % av den orale dosen elimineres uendret innen 24 timer.

Pasientkarakteristika

Losartan, hydroklortiazid
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. AUC for karboksylsyremetabolitten (E-3174) var imidlertid 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.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avslører ingen spesielle farer for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell farmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensiale. 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, hematokrit), økt urea-N i serum, redusert hjertevekt (uten histologisk korrelasjon) og gastrointestinale endringer (lesjoner i mukøse membraner, sår, erosjoner, blødninger).

Det var ingen tegn på teratogenisitet hos rotte eller kanin behandlet med kombinasjonen losartan/hydroklortiazid. Føtal toksisitet hos rotte, vist ved en 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:
Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460)
Maisstivelse, pregelatinert
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettdrasjering:

50/12,5 mg:
Hypromellose
Titandioksid
Makrogol
Jernoksid, gult

100/12,5 mg:
Hypromellose
Titandioksid
Makrogol

100/25 mg
Hypromellose
Titandioksid
Makrogol
Jernoksid, gult
Jernoksid, rødt

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 50/12,5 mg er tilgjengelig i aluminium-PVC/PE/PVDC blisterpakninger.
Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 100/12,5 mg er tilgjengelig i aluminium-PVC/PE/PVDC blisterpakninger.
Losartan/Hydroklortiazid Medical Valley 100/25 mg er tilgjengelig i aluminium-PVC/PE/PVDC blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 28, 30, 56, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16675
24-16676
24-16677

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.04.2026

10. OPPDATERINGSDATO

12.08.2026