

## Fachinformation

# Losartan HCT Dexcel® 100/12,5 mg Filmtabletten

---

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Losartan HCT Dexcel 100/12,5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
Jede Filmtablette enthält 232 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, ovale, bikonvexe Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Losartan HCT Dexcel ist zur Behandlung von essenziellem Bluthochdruck indiziert bei Patienten, bei denen der Bluthochdruck mit Losartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend eingestellt werden kann.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### **Hypertonie**

Losartan HCT dient nicht zur Anfangsbehandlung, sondern ist für Patienten bestimmt, deren Bluthochdruck mit Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid allein nicht entsprechend eingestellt werden kann.

Es wird empfohlen eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen (Losartan und Hydrochlorothiazid) vorzunehmen.

Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten mit unzureichender Blutdruckkontrolle eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Erhaltungsdosis von *Losartan/HCT* beträgt einmal täglich eine Tablette *Losartan HCT Dexcel 50/12,5 mg* (50 mg Losartan-Kalium/12,5 mg HCT). Bei Patienten, die nicht ausreichend auf *Losartan HCT Dexcel 50/12,5 mg* ansprechen, kann die Dosis auf einmal täglich 100 mg Losartan/25 mg HCT erhöht werden. Die maximale Dosis ist eine Tablette mit 100 mg Losartan-Kalium/25 mg HCT.

Im Allgemeinen tritt die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ein.

*Losartan HCT Dexcel 100/12,5 mg* (entsprechend 100 mg Losartan-Kalium/12,5 mg HCT) ist für Patienten geeignet, die bereits mit 100 mg Losartan-Kalium behandelt wurden und die eine zusätzliche Kontrolle des Blutdrucks benötigen.

#### **Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialysepatienten**

Bei Patienten mit einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion (d.h. einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. *Losartan/HCT-Tabletten* sind nicht für Patienten unter Hämodialyse empfohlen. *Losartan/HCT-Tabletten* dürfen nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Anwendung bei Patienten mit intravasalem Flüssigkeitsverlust*

Ein Flüssigkeits- und/oder Natriumverlust ist vor der Gabe von *Losartan/HCT-Tabletten* auszugleichen.

#### *Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

*Losartan/HCT* ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Anwendung bei älteren Patienten*

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist normalerweise nicht notwendig.

#### *Kinder und Jugendlichen (unter 18 Jahren)*

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen. Deshalb sollten *Losartan/HCT-Tabletten* Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

*Losartan HCT Dexcel Filmtabletten* können mit anderen Antihypertonika angewendet werden.

*Losartan HCT Dexcel Filmtabletten* sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

*Losartan HCT Dexcel Filmtabletten* können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Losartan, Sulfonamid-Derivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalzämie
- schwere Einschränkung der Leberfunktion, Cholestase und obstruktive Erkrankungen der Gallenwege
- therapierefraktäre Hyponatriämie
- symptomatische Hyperurikämie/Gicht
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30ml/min)
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von *Losartan HCT Dexcel* mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Losartan**

##### *Angioödem*

Patienten mit einem Angioödem (Schwellung von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) in der Vorgeschichte sind engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

##### *Hypotonie und intravasaler Flüssigkeitsverlust*

Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Einnahme, kann bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust und/oder Salzverlust durch forcierte Diurese oder hoch dosierte Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Diese Zustände sollten vor der Gabe von *Losartan HCT Dexcel* ausgeglichen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

##### *Störungen des Elektrolythaushalts*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit oder ohne Diabetes mellitus liegt häufig ein Elektrolytungleichgewicht vor, das ausgeglichen werden sollte. Deshalb sollten die Serum-Kalium-Spiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig überwacht werden; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kalium-Ergänzungsmitteln und kaliumhaltigen Salzersatz mit *Losartan/HCT* wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

##### *Leberfunktionsstörungen*

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten, die zeigen, dass es zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Losartan bei Patienten mit Leberzirrhose kommt, sollte *Losartan HCT Dexcel* bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte mit Vorsicht eingesetzt werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit Losartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung. Daher ist *Losartan HCT Dexcel* bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Aufgrund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wurde über Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen berichtet (vor allem bei Patienten, deren Nierenfunktion abhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist, wie bei schwerer Herzinsuffizienz oder einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung).

Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere ein Anstieg von Blut-Harnstoff und Se-

rum-Kreatinin beobachtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Beendigung der Therapie reversibel sein. Losartan sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht eingesetzt werden.

#### *Nierentransplantation*

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation.

#### *Primärer Hyperaldosteronismus*

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, die über eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von *Losartan HCT Dexcel* nicht empfohlen.

#### *Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung*

Wie mit jeder antihypertensiven Therapie kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zur Folge haben.

#### *Herzinsuffizienz*

Bei herzinsuffizienten Patienten, mit oder ohne Nierenfunktionsstörung besteht, wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, das Risiko eines starken arteriellen Blutdruckabfalls und einer (oft akuten) Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

#### *Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie*

Wie mit anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

#### *Ethnische Unterschiede*

Wie bei ACE-Hemmern beobachtet, sind Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offensichtlich weniger wirksam in der Blutdrucksenkung als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe.

Möglicherweise liegt das an einer höheren Prävalenz niedriger Renin-Spiegel in der Population von Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

#### *Schwangerschaft*

Eine Behandlung mit AIIAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### *Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)*

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

## **Hydrochlorothiazid**

#### *Nicht-melanozytärer Hautkrebs*

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### *Hypotonie und Elektrolyt-/Flüssigkeitsungleichgewicht*

Wie bei jeder antihypertensiven Therapie kann es bei einigen Patienten zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen eines Flüssigkeits- oder Elektrolytverlusts beobachtet

werden, wie z.B. Volumendepletion, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die bei zusätzlichem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Regelmäßige Bestimmungen der Elektrolyte im Serum sollten in angemessenen zeitlichen Abständen bei solchen Patienten durchgeführt werden. Bei heißem Wetter kann bei Patienten mit Ödemen eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.

#### *Metabolische und endokrine Effekte*

Eine Thiazid-Therapie kann die Glukose-Toleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika einschließlich Insulin kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazid-Therapie manifest werden.

Thiazide können zu einer Erniedrigung der Kalziumausscheidung über den Urin und zu einer vorübergehenden geringen Erhöhung des Serum-Kalziums führen. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf eine unerkannte Nebenschilddrüsenüberfunktion sein. Bevor Nebenschilddrüsenfunktionstests durchgeführt werden, sollten Thiazide abgesetzt werden.

Unter einer Diuretikabehandlung mit Thiaziden kann es zu einer Erhöhung der Cholesterin- und Triglyzerid-Werte kommen.

Eine Thiazid-Therapie kann bei einigen Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht verursachen. Da Losartan den Harnsäuregehalt reduziert, kann die Kombination von Losartan und Hydrochlorothiazid die durch Diuretika induzierte Hyperurikämie abschwächen.

#### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder einer progressiven Lebererkrankung sollten Thiazide mit Vorsicht angewendet werden, da sie eine intrahepatische Cholestase verursachen können und da kleine Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zum hepatischen Koma führen können. *Losartan HCT Dexcel* ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### *Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom*

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Hydrochlorothiazid-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Winkelverschlussglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

#### *Sonstiges*

Bei Patienten unter Thiaziden kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, unabhängig davon, ob eine Allergie oder ein Bronchialasthma in der Vorgeschichte bekannt ist oder nicht. Unter der Anwendung von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

#### *Sonstige Bestandteile*

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Losartan HCT Dexcel* nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Losartan**

Es wurde berichtet, dass Rifampicin und Fluconazol die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten verringern. Die klinische Bedeutung dieser Wirkung ist unbekannt.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin-II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid), von Kalium- oder kaliumhaltigen Salzergänzungsmitteln, zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Natriumausscheidung beeinflussen, kann die Lithiumausscheidung reduziert werden. Deshalb sollte eine sorgfältige Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Lithiumsalzen mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten stattfinden.

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs; d.h. COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung) und nicht-selektive NSARs gleichzeitig angewendet werden, kann die antihypertensive Wirkung abgeschwächt werden. Besonders bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Diuretika mit NSARs zu einem erhöhten Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums führen.

Diese Kombinationen sollten mit Vorsicht besonders bei älteren Patienten angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein. Eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach sollte in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion, die mit nicht-steroidalen Antirheumatika einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer, behandelt werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Absetzen der Therapie reversibel sein.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Andere, eine Hypotonie verursachende, Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin:

Gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln, deren Haupt- oder Nebenwirkung die Blutdrucksenkung ist, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

### **Hydrochlorothiazid**

Bei gleichzeitiger Gabe der folgenden Arzneimittel mit Thiazid-Diuretika kann es zu Wechselwirkungen kommen:

#### *Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva*

Eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

#### *Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)*

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein. Metformin sollte aufgrund des Risikos einer Laktatazidose durch eine durch HCT verursachte mögliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Andere antihypertensive Arzneimittel*

Additiver Effekt.

#### *Colestyramin und Colestipolharze*

Bei gleichzeitiger Gabe von anionischen Austauschharzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid gestört. Einzeldosen von entweder Colestyramin- oder Colestipolharzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85% bzw. 43%.

#### *Kortikosteroide, ACTH*

Verstärkter Elektrolytverlust, vor allem Hypokaliämie.

#### *Blutdrucksteigernde Amine (z.B. Adrenalin)*

Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf blutdrucksteigernde Amine, aber nicht in einem Ausmaß, das deren Anwendung ausschließen würde.

#### *Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin)*

Mögliche Wirkungsverstärkung der Muskelrelaxanzien.

#### *Lithium*

Diuretische Arzneimittel reduzieren die renale Clearance von Lithium und erhöhen dadurch stark das Risiko für eine Lithium-Toxizität; eine gleichzeitige Gabe wird nicht empfohlen.

#### *Arzneimittel zur Behandlung der Gicht (Probenecid, Sulfipyrazon und Allopurinol)*

Eine Dosisanpassung der urikosurischen Arzneimittel kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid den Spiegel der Serum-Harnsäure anheben kann. Eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfipyrazon kann notwendig sein. Die Koadministration von Thiaziden kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

#### *Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden)*

Durch abnehmende gastrointestinale Motilität und Entleerungsrate des Magens wird die Bioverfügbarkeit der Diuretika vom Thiazid-Typ erhöht.

#### *Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)*

Thiazide können die renale Exkretion von Zytostatika reduzieren und so deren myelosuppressive Effekte verstärken.

#### *Salicylate*

Unter hohen Dosen von Salicylaten kann Hydrochlorothiazid die toxischen Effekte der Salicylate auf das zentrale Nervensystem erhöhen.

### *Methyldopa*

Es gab vereinzelte Berichte über das Auftreten einer hämolytischen Anämie unter gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa.

### *Ciclosporin*

Gleichzeitige Anwendung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtähnlicher Komplikationen erhöhen.

### *Digitalisglykoside*

Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.

### *Arzneimittel, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden*

Regelmäßiges Überwachen des Serum-Kaliums und des EKGs wird bei Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) sowie mit den folgenden Torsade de pointes (ventrikuläre Tachykardie) induzierenden Arzneimitteln (einschließlich einiger Antiarrhythmika) empfohlen, da Hypokaliämie als prädisponierender Faktor für Torsade de pointes (ventrikuläre Tachykardie) gilt:

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid).
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid).
- Einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol).
- Andere (z.B. Bepiridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin als intravenöse Anwendung, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin als intravenöse Anwendung).

### *Kalziumsalze*

Thiazid-Diuretika können die Serum-Kalzium-Spiegel aufgrund verminderter Exkretion erhöhen. Wenn Kalzium-Ersatzmittel verordnet werden müssen, sollte der Serum-Kalzium-Spiegel überwacht und die Kalzium-Dosierung entsprechend angepasst werden.

### *Labortest-Wechselwirkungen*

Wegen ihrer Wirkung auf den Kalzium-Stoffwechsel können Thiazide Nebenschilddrüsenfunktionstests beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Carbamazepin*

Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische Überwachung und die Überwachung der biologischen Funktionen ist erforderlich.

### *Jodhaltige Kontrastmittel*

Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydrierung besteht ein erhöhtes Risiko eines akuten Nierenversagens, besonders bei hohen Dosen des jodhaltigen Mittels. Die Patienten sollten vor der Anwendung rehydriert werden.

*Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH, stimulierende Laxanzien oder Glycyrrhizin (Bestandteil der Lakritze):* Hydrochlorothiazid kann das Elektrolytungleichgewicht intensivieren, insbesondere eine Hypokaliämie.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

#### Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIIRAs)

Die Anwendung von AIIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

#### Stillzeit

##### Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs)

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von *Losartan HCT Dexcel* in der Stillzeit vorliegen, wird *Losartan HCT Dexcel* nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von *Losartan HCT Dexcel* während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn *Losartan HCT Dexcel* während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen, dass unter einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden entsprechend System-Organ-Klasse und Häufigkeit nach folgender Definition gruppiert:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

In klinischen Studien mit Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid wurden keine besonderen Nebenwirkungen für diese Arzneimittelkombination beobachtet. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren auf jene beschränkt, die bereits unter Losartan-Kalium und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet wurden.

In kontrollierten klinischen Studien bei essenzieller Hypertonie war Schwindel die einzige Nebenwirkung, die mit einer Inzidenz von 1% und mehr häufiger bei Patienten der Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid-Gruppe als der Placebo-Gruppe auftrat.

#### ***Neben diesen Effekten wurden weitere Nebenwirkungen nach Markteinführung wie folgt berichtet:***

##### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Selten: Hepatitis

##### *Untersuchungen*

Selten: Hyperkaliämie, Erhöhung der ALT

Die folgenden, unter den Einzelkomponenten beobachteten Nebenwirkungen können potenzielle Nebenwirkungen von Losartan/Hydrochlorothiazid sein:

#### ***Losartan***

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Losartan in klinischen Studien nach Markteinführung berichtet:

##### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Gelegentlich: Anämie, Purpura Schoenlein-Henoch, Ekchymosen, Hämolyse

Nicht bekannt: Thrombozytopenie

#### *Herzerkrankungen*

Gelegentlich: Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Sternalgie, Angina pectoris, AV-Block Grad II, zerebraler Insult, Myokardinfarkt, Palpitationen, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern)

#### *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus

#### *Augenerkrankungen*

Gelegentlich: Verschwommensehen, Brennen/Stechen im Auge, Konjunktivitis, Verlust der Sehschärfe

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie  
Gelegentlich: Konstipation, Zahnschmerzen, Mundtrockenheit, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen, Obstipation  
Nicht bekannt: Pankreatitis

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Asthenie, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb  
Gelegentlich: Gesichtsoedem, Ödeme, Fieber  
Nicht bekannt: Grippeartige Symptome, Unwohlsein

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Selten: Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktionen, Angioödem einschließlich Schwellung von Larynx und Glottis mit Atembeschwerden und/oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder Zunge; bei einigen dieser Patienten wurde bereits ein Angioödem im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern berichtet.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Gicht

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Häufig: Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Myalgie  
Gelegentlich: Schmerzen in den Armen, Gelenkschwellungen, Knieschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Schulterschmerzen, Steifigkeit, Arthralgie, Arthritis, Coxalgie, Fibromyalgie, Muskelschwäche  
Nicht bekannt: Rhabdomyolyse

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel  
Gelegentlich: Nervosität, Parästhesien, periphere Neuropathie, Tremor, Migräne, Synkope  
Nicht bekannt: Dysgeusie

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Häufig: Schlaflosigkeit  
Gelegentlich: Angst, Angststörungen, Panikstörungen, Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen

#### *Erkrankungen der Nieren und der Harnwege*

Häufig: Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen  
Gelegentlich: Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfektionen

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Gelegentlich: verminderte Libido, erektile Dysfunktion/Impotenz

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Häufig: Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Erkrankungen der Nebenhöhlen  
Gelegentlich: Beschwerden im Rachenraum, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Epistaxis, Rhinitis, verstopfte Atemwege

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Gelegentlich: Alopezie, Dermatitis, trockene Haut, Erythem, Flush, Photosensitivität, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Schwitzen

#### *Gefäßkrankungen*

Gelegentlich: Vaskulitis  
Nicht bekannt: Dosisabhängige orthostatische Effekte

### *Untersuchungen*

Häufig: Hyperkaliämie, leichte Abnahme des Hämatokrit und Hämoglobins, Hypoglykämie  
Gelegentlich: leichte Erhöhungen des Harnstoffs im Blut und des Serum-Kreatinin-Spiegels  
Sehr selten: Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin  
Nicht bekannt: Hyponatriämie

### **Hydrochlorothiazid**

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Gelegentlich: Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Purpura, Thrombozytopenie

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Selten: anaphylaktische Reaktionen

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Kopfschmerzen

#### *Augenerkrankungen*

Gelegentlich: Vorübergehendes Verschwommensehen, Xanthopsie  
Nicht bekannt: Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss

#### *Gefäßkrankungen*

Gelegentlich: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Gelegentlich: Atemnotsyndrom einschließlich Pneumonitis und Lungenödem

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Gelegentlich: Sialoadenitis, Krämpfe, Magenirritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Konstipation

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Gelegentlich: Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Gelegentlich: Photosensibilität, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse  
Nicht bekannt: Kutaner Lupus erythematodes

#### *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Gelegentlich: Glykosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Gelegentlich: Fieber, Schwindel

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über:  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosis mit *Losartan/HCT* vor. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Therapie mit *Losartan/HCT* muss abgebrochen und der Patient engmaschig überwacht werden. Vorgeschlagene Maßnahmen beinhalten induziertes Erbrechen, falls die Einnahme erst kürzlich erfolgte, sowie Korrektur von Dehydrierung, Elektrolytstörungen, hepatischem Koma und Blutdruckabfall entsprechend den Leitlinien.

### Losartan

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen beim Menschen vor. Wahrscheinliche Symptome einer Überdosierung sind Blutdruckabfall und Tachykardie; eine Bradykardie kann durch parasymphatische (vagale) Stimulation auftreten. Wenn ein symptomatischer Blutdruckabfall auftreten sollte, sollten unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

### Hydrochlorothiazid

Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind diejenigen, die durch einen Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochloridämie, Hyponatriämie) und eine Dehydrierung aufgrund von starker Diurese verursacht werden. Wurde zusätzlich Digitalis angewendet, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

Der Anteil an Hydrochlorothiazid, der durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist nicht bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe:

Angiotensin-II-Rezeptor(TypAT<sub>1</sub>)-Antagonisten und Diuretika

ATC-Code: C09DA01

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50\,000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4;31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Losartan-Hydrochlorothiazid

Die Bestandteile von *Losartan HCT Dexcel* wirken additiv antihypertensiv, die Blutdrucksenkung ist stärker als nach Gabe der Einzelbestandteile. Dieser Effekt scheint ein Ergebnis der komplementären Wirkung beider Bestandteile zu sein. Durch den diuretischen Effekt steigert Hydrochlorothiazid die Plasma-Renin-Aktivität, die Aldosteronsekretion sowie die Angiotensin-II-Spiegel und verringert das Serum-Kalium. Die Gabe von Losartan blockiert alle physiologisch wichtigen Wirkungen von Angiotensin-II und durch Hemmung von Aldosteron könnte dies tendenziell zu einer Abschwächung des Kalium-Verlusts in Verbindung mit dem Diuretikum führen.

Losartan besitzt nachweislich einen vorübergehenden leichten urikosurischen Effekt. Hydrochlorothiazid führt zu mäßigen Anstiegen der Harnsäure. Die Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid führt tendenziell zu einer Abschwächung der durch Diuretika induzierten Hyperurikämie.

Der antihypertensive Effekt von *Losartan HCT Dexcel* bleibt für 24 Stunden erhalten. In klinischen Studien von mindestens einjähriger Dauer blieb die antihypertensive Wirkung bei fortlaufender Behandlung erhalten. Trotz deutlicher Senkung des Blutdrucks hatte Losartan/HCT keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz. In klinischen Studien wurde nach einer 12-wöchigen Behandlung mit 50 mg Losartan/12,5 mg Hydrochlorothiazid eine Senkung der Werte am Ende des Dosierungsintervalls beim diastolischen Blutdruck im Sitzen um durchschnittlich bis zu 13,2 mmHg erreicht.

*Losartan HCT Dexcel* reduziert effektiv den Blutdruck bei Männern und Frauen, bei Patienten mit schwarzer und nicht schwarzer Hautfarbe sowie bei jüngeren ( $< 65$  Jahre) und älteren ( $\geq 65$  Jahre) Patienten und ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam.

#### Losartan

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonist. Angiotensin-II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin-II bindet an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z.B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren, Herz), und ruft einige wichtige biologische Wirkungen hervor, ein-

schließlich Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin-II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen.

Losartan blockiert selektiv den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. *In vitro* und *in vivo* hemmen Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin-II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung.

Eine agonistische Wirkung besitzt Losartan nicht, auch erfolgt keine Blockierung anderer Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation von Bedeutung sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung bradykininvermittelter unerwünschter Wirkungen.

Während der Gabe von Losartan führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin-II auf die Reninbildung zum Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Ein Anstieg der PRA führt zum Anstieg von Angiotensin-II im Plasma. Trotz dieser Anstiege bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteron-Konzentration erhalten, was auf eine effektive Angiotensin-II-Rezeptor-Blockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan sanken die PRA- und Angiotensin-II-Werte binnen drei Tagen auf die Ausgangswerte.

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine weit größere Affinität für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor als für den AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10 bis 40-fach wirksamer auf Gewichtsbasis als Losartan.

In einer Studie, deren Design daraufhin abzielte, die Inzidenz von Husten bei Patienten unter Losartan mit der bei Patienten unter ACE-Hemmern zu vergleichen, wurde eine ähnliche Inzidenz von Husten bei Patienten unter Losartan oder Hydrochlorothiazid berichtet, die signifikant geringer war als die bei Patienten unter einem ACE-Hemmer. Insgesamt war darüber hinaus die Inzidenz von Spontanberichten über Husten in einer Meta-Analyse von 16 doppelblinden klinischen Studien mit 4131 Patienten bei den Patienten unter Losartan (3,1%) ähnlich wie bei den Patienten unter Placebo (2,6%) oder unter Hydrochlorothiazid (4,1%), wohingegen die Inzidenz unter ACE-Hemmern 8,8% betrug.

Bei nicht diabetischen Bluthochdruck-Patienten mit Proteinurie reduzierte die Gabe von Losartan-Kalium signifikant die Proteinurie und die fraktionelle Ausscheidung von Albumin und IgG. Unter Losartan bleibt die glomeruläre Filtrationsrate erhalten und die Filtrationsfraktion reduziert. Losartan erniedrigt die Serum-Harnsäure (gewöhnlich < 0,4 mg/dl) anhaltend auch unter Dauertherapie.

Losartan hat keine Wirkung auf die autonomen Reflexe und keinen anhaltenden Effekt auf Noradrenalin im Plasma.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Herzinsuffizienz führten 25 mg und 50 mg Losartan zu positiven hämodynamischen und neurohormonalen Effekten. Diese zeichnen sich durch eine Erhöhung des Herzindex und einer Erniedrigung des pulmonalen arteriellen Verschlussdrucks, systemischen Gefäßwiderstands, mittleren systemischen arteriellen Drucks und Herzfrequenz sowie einer Erniedrigung der Aldosteron- bzw. Noradrenalinpiegel im Blutkreislauf aus. Das Auftreten eines Blutdruckabfalls war bei diesen herzinsuffizienten Patienten dosisabhängig.

### **Hypertoniestudien**

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie statistisch signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5-6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug etwa 70-80% des Effekts, der 5-6 Stunden nach der Gabe zu sehen war. Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung zeigte Losartan keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz.

Losartan ist bei Männern ebenso wirksam wie bei Frauen, bei jüngeren Hypertonikern (unter 65 Jahren) ebenso wie bei älteren.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

### **LIFE-Studie**

Die Losartan-Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE) war eine randomisierte, dreifach-verblindete und aktiv-kontrollierte Studie mit 9.193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie.

Die Patienten erhielten zu Beginn randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg einmal täglich. Wenn der Zielblutdruck (< 140/90 mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertonika (nicht jedoch ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Betarezeptorenblocker) in beiden Gruppen zusätzlich gegeben, um das Ziel einer vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks in beiden Gruppen zu erreichen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten, vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion um 13,0% ( $p=0,021$ , 95% Konfidenzintervall 0,77-0,98) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt. Dies war hauptsächlich auf die Senkung der Schlaganfallrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan senkte das relative Risiko für einen Schlaganfall um 25% ( $p=0,001$ , 95% Konfidenzintervall 0,63-0,89) im Vergleich zu Atenolol. Die Rate der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung der Thiazid-Diuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die Elektrolytrückresorption im renalen Tubulus und erhöhen direkt die Ausscheidung von Natrium und Chlorid in ungefähr gleichen Äquivalentmengen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion gefolgt von einer erhöhten Kalium- und Bikarbonatausscheidung über den Urin und einer Abnahme des Serum-Kalium-Spiegels. Die Verbindung der Renin-Aldosteron-Achse erfolgt über Angiotensin-II, daher führt die Koadministration eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und einem Thiazid tendenziell zu einer Umkehr des Thiazidiuretika-assoziierten Kaliumverlusts.

Nach oraler Gabe tritt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein, mit maximaler diuretischer Wirkung nach 4 Stunden. Die Wirkdauer beträgt 6-12 Stunden und die antihypertensive Wirkung hält bis zu 24 Stunden an.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

#### **Losartan**

Nach oraler Einnahme wird Losartan gut resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Karboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Filmtabletten beträgt ca. 33%. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan werden in 1 Stunde, des aktiven Metaboliten in 3-4 Stunden erreicht. Bei gleichzeitiger Verabreichung des Arzneimittels mit einer standardisierten Mahlzeit wurde kein signifikanter klinischer Effekt auf das Plasmakonzentrationsprofil von Losartan beobachtet.

### Verteilung

#### **Losartan**

Losartan und sein aktiver Metabolit sind zu  $\geq 99\%$  eiweißgebunden, primär an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter. Studien bei Ratten zeigen, dass Losartan die Blut-Hirn-Schranke kaum - wenn überhaupt - passiert.

#### **Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig, passiert aber nicht die Blut-Hirn-Schranke und geht in die Muttermilch über.

### Biotransformation

#### **Losartan**

Etwa 14% von intravenös oder oral gegebenen Losartan werden zu dem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit <sup>14</sup>C-markiertem Losartan zeigten nach oraler und intravenöser Gabe, dass die Radioaktivität im Plasma vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zuzuschreiben ist. Bei etwa 1% der Probanden war eine geringe Konversion von Losartan in den aktiven Metaboliten festzustellen.

Zusätzlich zum aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet, einschließlich zweier Hauptmetaboliten, die durch Hydroxylierung der Butylseitenkette gebildet werden, und einem Nebenmetaboliten, eines N-2-Tetrazol-Glucuronid.

### Elimination

#### **Losartan**

Die Plasma-Clearance von Losartan bzw. seines aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min. Die Werte für die renale Clearance liegen bei etwa 74 ml/min (Losartan) und 26 ml/min (aktiver Metabolit). Nach oraler Einnahme werden etwa 4% der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden, etwa 6% der Dosis erscheinen im Urin als aktiver Metabolit. Bis zu oralen Dosen von 200 mg Losartan-Kalium ist die Pharmakokinetik von Losartan und seines aktiven Metaboliten linear.

Nach oraler Einnahme sinken die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 2 Stunden bzw. 6-9 Stunden. Bei einer Dosierung mit 100 mg einmal täglich akkumulieren weder Losartan noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma.

Die Ausscheidung von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt biliär und renal. Nach oraler Gabe von <sup>14</sup>C-markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35% der Radioaktivität im Urin und 58% in den Faeces gefunden.

#### **Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern schnell über die Niere ausgeschieden. Bei der Messung des Plasmaspiegels über mindestens 24 Stunden wurde beobachtet, dass die Plasma-Halbwertszeit zwischen 5,6 und 14,8 Stunden schwankt. Mindestens 61% der oralen Dosis wird unverändert innerhalb 24 Stunden ausgeschieden.

### **Spezielle Patientengruppen**

#### **Losartan-Hydrochlorothiazid**

Bei älteren Hypertonikern waren die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten sowie die Resorption von Hydrochlorothiazid nicht signifikant unterschiedlich zu jenen, die bei jungen Hypertonikern beobachtet wurden.

#### **Losartan**

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger alkoholinduzierter Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel von Losartan und seines aktiven Metaboliten nach oraler Gabe 5-fach bzw. 1,7-fach höher als bei jungen männlichen Probanden.

Pharmakokinetik-Studien zeigten, dass die AUC von Losartan bei gesunden männlichen Probanden japanischer und nicht japanischer Herkunft sich nicht unterscheidet. Die AUC des Carboxylsaure-Metaboliten (E-3174) zeigte sich jedoch offenbar bei beiden Gruppen unterschiedlich, wobei die Exposition bei den japanischen Probanden 1,5-fach größer war als bei den nicht japanischen Probanden. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Studien, einschließlich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potenzial einer Kombination von Losartan/Hydrochlorothiazid nach oraler Gabe wurde in Studien zur chronischen Toxizität mit bis zu 6-monatiger Dauer mit Ratten und Hunden bewertet.

Die in diesen Studien mit der Kombination beobachteten Veränderungen wurden hauptsächlich durch den Bestandteil Losartan bewirkt. Die Verabreichung der Losartan/Hydrochlorothiazid-Kombination führte zu einer Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Serum, einer Abnahme im Herzgewicht (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinalen Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien).

Kein Hinweis auf Teratogenität ergab sich bei Ratten oder Kaninchen bei Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid. Bei Ratten wurde fetale Toxizität, erkennbar an einem leichten Anstieg überzähliger Rippen in der F1-Generation, beobachtet, wenn weibliche Tiere vor und während der Gestation therapiert wurden. Wie auch in Studien mit Losartan allein festgestellt, kam es zu unerwünschten Wirkungen an Feten und Neonaten, wie renaler Toxizität oder Tod der Feten, wenn trächtigen Ratten während der späten Gestation und/oder Laktation Losartan-Hydrochlorothiazid verabreicht wurde.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Tablettenkern:* mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], vorverkleisterte Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid

*Filmüberzug:* Hypromellose, Macrogol 400 und Titandioxid (E171)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

## 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen  
Originalverpackung mit 28, 56, und 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Dexcel<sup>®</sup> Pharma GmbH  
Carl-Zeiss-Straße 2  
63755 Alzenau  
Telefon: 06023-9480-0  
Telefax: 06023-9480-50

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

84075.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.07.2011 / 18.08.2014

## 10. STAND DER INFORMATION

04/2020

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig