

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL****Losartan-ratiopharm® comp. 50 mg/  
12,5 mg Filmtabletten****Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg/  
25 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG****Losartan-ratiopharm® comp. 50 mg/  
12,5 mg**

Jede Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

**Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg/  
25 mg**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

**Losartan-ratiopharm® comp. 50 mg/  
12,5 mg**

Jede Filmtablette enthält 135 mg Lactose-Monohydrat.

**Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg/  
25 mg**

Jede Filmtablette enthält 270 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

**Losartan-ratiopharm® comp. 50 mg/  
12,5 mg**

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Beschriftung „5“ und „0“ auf einer Seite und Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Filmtabletten haben eine Länge von 12 mm, eine Breite von 7,2 mm und eine Höhe von 2,8–3,8 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

**Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg/  
25 mg**

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Beschriftung „1“ und „00“ auf einer Seite und Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Filmtabletten haben eine Länge von 15,5 mm, eine Breite von 9 mm und eine Höhe von 3,8–4,8 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete****Losartan-ratiopharm® comp.** ist zur Behandlung von essenziellem Bluthochdruck indiziert bei Patienten, bei denen der Bluthochdruck mit Losartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung****Losartan-ratiopharm® comp.** kann mit anderen Antihypertonika angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).**Hypertonie**

Die Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid dient nicht zur Anfangsbehandlung, sondern ist für Patienten bestimmt, deren Bluthochdruck mit Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid alleine nicht entsprechend eingestellt werden kann.

Es wird empfohlen, eine individuelle Doseinstellung 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-ratiopharm® comp.** beträgt einmal täglich eine Filmtablette **Losartan-ratiopharm® comp. 50 mg/12,5 mg** (50 mg Losartan/12,5 mg Hydrochlorothiazid). Bei Patienten, die nicht ausreichend auf **Losartan-ratiopharm® comp. 50 mg/12,5 mg** ansprechen, kann die Dosis auf einmal täglich eine Filmtablette **Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg/25 mg** (100 mg Losartan/25 mg Hydrochlorothiazid) erhöht werden. Die maximale Dosis ist eine Tablette **Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg/25 mg** einmal täglich.

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

**Besondere Patientengruppen****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/Hydrochlorothiazid Filmtabletten sind nicht für Patienten unter Hämodialyse empfohlen. Losartan/Hydrochlorothiazid Filmtabletten dürfen nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. einer Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Anwendung bei Patienten mit intravasculärem Flüssigkeitsverlust**

Ein Flüssigkeits- und/oder Natriumverlust ist vor der Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid Filmtabletten auszugleichen.

**Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

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

**Anwendung bei älteren Patienten**

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist normalerweise nicht notwendig.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren)**

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen. Deshalb sollten Losartan/Hydrochlorothiazid Filmtabletten Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden.

**Art der Anwendung****Losartan-ratiopharm® comp. Filmtabletten** sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.**Losartan-ratiopharm® comp.** kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Sulfonamid-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalziämie
- 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 < 30 ml/min)
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von Losartan/Hydrochlorothiazid mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen 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 oder nach Erhöhung der Dosis, 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-ratiopharm® comp.** 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-Kaliumspiegel 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, Kaliumergänzungsmitteln und kaliumhaltigen Salzersatz mit Losartan/Hydrochlorothiazid 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-ratiopharm® comp.** 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-ratiopharm® comp.** bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

#### **Nierenfunktionsstörungen**

Auf Grund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-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 Serum-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-ratiopharm® comp.** 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**

#### **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. Flüssigkeitsverlust, 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 Glucose-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 Calciumausscheidung über den Urin und zu einer vorübergehenden geringen Erhöhung des Serum-Calciums führen. Eine ausgeprägte Hyperkalziämie kann ein Hinweis auf eine unerkannte Nebenschilddrüsenüberfunktion sein. Bevor Nebenschilddrüsen-

funktionstests 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/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### **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 erythematoses berichtet.

#### **Doping**

Die Anwendung von **Losartan-ratiopharm® comp.** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Losartan-ratiopharm® comp.** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

#### **Sonstige Bestandteile**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen (siehe Abschnitt 6.1).

### **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 An-

giotensin-II-Rezeptor-Antagonisten stattfinden.

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR; z. B. COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung und nicht-selektive NSAR) 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 zusammen mit NSAR 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 selektiver 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) einher geht (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 Hydrochlorothiazid 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.

#### **Nicht-depolarisierende 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 urikosischen 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.

#### **Salizylate**

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

#### **Methyldopa**

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

#### **Cyclosporin**

Gleichzeitige Anwendung mit Cyclosporin 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 (einschl. 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. Bepridil, Cisaprid, Dipehmanil, Erythromycin als intravenöse Anwendung, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin als intravenöse Anwendung).

#### **Calciumsalze**

Thiaziddiuretika können die Serum-Calcium-Spiegel aufgrund verminderter Exkretion erhöhen.

Wenn Calciumersatzmittel verordnet werden müssen, sollte der Serum-Calcium-Spiegel überwacht und die Calciumdosierung entsprechend angepasst werden.

#### **Arzneimittel/Labor-Test-Wechselwirkungen**

Wegen ihrer Wirkung auf den Calcium-Stoffwechsel können Thiazide Nebenschilddrüsenfunktionstests beeinflussen.

#### **Carbamazepin**

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

#### **Iodhaltige Kontrastmittel**

Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydrierung besteht ein erhöhtes Risiko eines akuten Nierenversagens, besonders bei hohen Dosen des iodhaltigen Mittels.

Die Patienten sollten vor der Anwendung rehydriert werden.

#### **Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH, stimulierende Laxanzien** oder Glycyrrhizin (in Süßholz/Lakritze enthalten)

Hydrochlorothiazid kann das Elektrolytungleichgewicht intensivieren, insbesondere eine Hypokaliämie.

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

#### **Schwangerschaft**

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

Die Anwendung von AIIAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIAs 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 (AIIAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIA-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 AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIAs 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 AIIAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIAs 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. Auf Grund 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.

Auf Grund 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-ratiopharm® comp.** in der Stillzeit vorliegen, wird **Losartan-ratiopharm® comp.** 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-ratiopharm® comp.** während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn **Losartan-ratiopharm® comp.** 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 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 zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei den Einzelkomponenten beobachtet und können potentielle Nebenwirkungen von Losartan/Hydrochlorothiazid sein:

##### **Losartan**

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

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

Nicht bekannt: Thrombozytopenie

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

Selten: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Urtikaria.

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Gelegentlich: Anorexie, Gicht.

##### **Psychiatrische Erkrankungen**

Häufig: Schlaflosigkeit.

Gelegentlich: Angst, Angst-/Panikstörungen, Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen.

##### **Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.

Gelegentlich: Nervosität, Parästhesien, periphere Neuropathie, Tremor, Migräne, Synkope.

Nicht bekannt: Dysgeusie (Geschmacksstörung)

##### **Augenerkrankungen**

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

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

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus.

##### **Herzkrankungen**

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

##### **Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich: Vaskulitis.

Nicht bekannt: Dosisabhängige orthostatische Effekte.

##### **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, Nasenbluten, Rhinitis, verstopfte Atemwege.

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Dyspepsie.

Gelegentlich: Verstopfung, Zahnschmerzen, trockener Mund, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen.

##### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen.

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

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

Nicht bekannt: Kutaner Lupus erythematoses

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

- Häufig: Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Myalgie.
- Gelegentlich: Schmerzen in den Armen, Gelenkschwellungen, Knie-schmerzen, muskuloskelet-tale Schmerzen, Schulter-schmerzen, Steifigkeit, Arthralgie, Arthritis, Coxal-gie, Fibromyalgie, Muskel-schwäche.
- Nicht bekannt: Rhabdomyolyse

**Erkrankungen der Nieren und der Harnwege**

- Häufig: Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen
- Gelegentlich: Nykturie, häufiges Wasser-lassen, Harnwegsinfektio-nen.

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

- Gelegentlich: verminderte Libido, Impotenz.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

- Häufig: Asthenie, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb.
- Gelegentlich: Gesichtssödem, Fieber.
- Nicht bekannt: Grippeartige Symptome, Unwohlsein

**Untersuchungen**

- Häufig: Hyperkaliämie, leichte Ab-nahme des Hämatokrit und Hämoglobin, Hypoglyk-ämie.
- Gelegentlich: leichter Anstieg von Blut-Harnstoff und der Serum-kreatininspiegel.
- Sehr selten: Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin.
- Nicht bekannt: Hyponatriämie

**Hydrochlorothiazid****Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems**

- Gelegentlich: Agranulozytose, aplasti-sche Anämie, immunhämolytische Anämie, Leuko-zytopenie, Purpura, Throm-bozytopenie.

**Erkrankungen des Immunsystems**

- Selten: anaphylaktische Reak-tionen.

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

- Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Hyperglyk-ämie, Hyperurikämie, Hy-pokaliämie, Hyponatriämie.

**Psychiatrische Erkrankungen**

- Gelegentlich: Insomnie.

**Erkrankungen des Nervensystems**

- Häufig: Kopfschmerzen.

**Augenerkrankungen**

- Gelegentlich: vorübergehendes Ver-schwommensehen, Xant-hopsie.

**Gefäßerkrankungen**

- Gelegentlich: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskuli-tis).

**Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums**

- Gelegentlich: Atemnotsyndrom ein-schließlich Pneumonitis und Lungenödem.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

- Gelegentlich: Sialoadenitis, Krämpfe, Magenirritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obsti-pation.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

- Gelegentlich: Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis.

**Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellgewebes**

- Gelegentlich: Photosensibilität, Urtikaria, toxische epidermale Nekro-lyse.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

- Gelegentlich: Muskelkrämpfe.

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

- Gelegentlich: Glykosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktions-störung, Nierenversagen.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verabreichungsort**

- Gelegentlich: Fieber, Schwindel.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwir-kungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosis mit **Losartan-ratiopharm® comp.** vor. Die Be-handlung erfolgt symptomatisch und unter-stützend. Die Therapie mit **Losartan-ratiopharm® comp.** muss abgebrochen und der Patient streng überwacht werden. Vorgeschlagene Maßnahmen beinhalten in-duziertes Erbrechen, falls die Einnahme erst kürzlich erfolgte, sowie Korrektur von Dehydrierung, Elektrolytstörungen, hepatischem Koma und Blutdruckabfall entspre-chend den Leitlinien.

**Losartan**

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen beim Menschen vor. Wahrscheinliche Symptome sind Blutdruck-abfall und Tachykardie; eine Bradykardie kann durch parasymphatische (vagale) Sti-mulation auftreten. Wenn ein symptomati-scher Blutdruckabfall auftreten sollte, sol-len unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt wer-den.

**Hydrochlorothiazid**

Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind diejenigen, die durch einen Elektrolyt-

verlust (Hypokaliämie, Hypochloridämie, Hyponatriämie) und eine Dehydrierung auf Grund von starker Diurese verursacht wer-den. Wurde zusätzlich Digitalis angewen-det, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmus-störungen verstärken. Der Anteil an Hydrochlorothiazid, der durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist nicht bekannt.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-SCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombi-nation aus einem Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT1)-Antagonist und einem Thiazid-Diuretikum, Antihypertonikum  
ATC-Code: C09DA01

**Losartan-Hydrochlorothiazid**

Die Bestandteile von **Losartan-ratiopharm® comp.** 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 di-uretischen Effekt steigert Hydrochlorothia-zid die Plasma-Renin-Aktivität, die Aldoster-onsekretion sowie die Angiotensin-II-Spie-gel und verringert das Serum-Kalium. Lo-sartan blockiert alle physiologisch wichtigen Wirkungen von Angiotensin II und durch Hemmung von Aldosteron könnte dies ten-denziell zu einer Abschwächung des Kali-umverlusts in Verbindung mit dem Diureti-kum führen.

Losartan besitzt nachweislich einen vorü-bergehenden leichten urikosurischen Effekt. Hydrochlorothiazid führt zu mäßigen An-stiegen der Harnsäure. Die Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid führt tendenziell zu einer Abschwächung der durch Diuretika induzierten Hyperurikämie.

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

**Losartan-ratiopharm® comp.** reduziert ef-fektiv den Blutdruck bei Männern und Fra-uen, bei Patienten mit schwarzer und nicht schwarzer Hautfarbe sowie bei jüngeren (< 65 Jahre) und älteren (≥ 65 Jahre) Pa-tienten und ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam.

**Losartan**

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT1)-An-tagonist.

Angiotensin II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige De-terminante der Pathophysiologie der Hyper-

tonie. Angiotensin II bindet an den AT1-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z. B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren, Herz), und ruft einige wichtige biologische Wirkungen hervor, einschließlich Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen. Losartan blockiert selektiv den AT1-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 AT1-Rezeptor als für den AT2-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 4.131 Patienten bei den Patienten unter Losartan (3,1 %) ähnlich wie bei den Patienten unter Placebo (2,6 %) oder unter Hydrochlorothiazid (4,1 %), wogegen 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. Noradrenalin Spiegel im Blutkreislauf aus. Das Auftreten eines Blutdruckabfalls war bei diesen herzinsuffizienten Patienten dosisabhängig.

#### **Hypertonie-Studien**

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller 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.

Das 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.

#### **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 Schlaganfallsrate 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.

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

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).

#### **Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung der Thiaziddiuretika 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 Plas-



mavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion gefolgt von einer erhöhten Kalium- und Bikarbonatausscheidung über den Urin und einer Abnahme des Serumkaliumspiegels. 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 Thiaziddiuretika-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 anti-hypertensive 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 Carboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Filmtabletten beträgt ca. 33 %. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan werden in einer 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 gegebenem Losartan werden zu dem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit  $^{14}\text{C}$ -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, einem 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 Meta-

bolit). 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 verlaufen 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  $^{14}\text{C}$ -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 Plasmahalbwertszeit zwischen 5,6 und 14,8 Stunden schwankt. Mindestens 61 % der oralen Dosis wird unverändert innerhalb 24 Stunden ausgeschieden.

### Besondere 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.

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 kancerogenen Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potential einer Kombination von Losartan/Hydrochlorothiazid nach oraler Gabe wurde in Studien zur chronischen Toxizität mit bis zu sechsmo-natiger 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 Teratoge-

nität 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:

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times \text{H}_2\text{O}$

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Losartan-ratiopharm® comp. 50 mg/12,5 mg

PVC/PVDC/PE- oder PVC/Aclar-Aluminium-blisterverpackungen mit 28, 56 und 98 Filmtabletten.

#### Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg/25 mg

PVC/PVDC/PE- oder PVC/Aclar-Aluminium-blisterverpackungen mit 28, 56 und 98 Filmtabletten.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Losartan-ratiopharm® comp. 50 mg/12,5 mg Filmtabletten  
87292.00.00

Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg/25 mg Filmtabletten  
87293.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28. Mai 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt