

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg / 12,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 270,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, bikonvexe, ovale Filmtablette mit der Prägung „LH“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Die fixe Kombination aus Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid wird angewendet zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck durch Losartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Für Dosierungen, für die diese Wirkstoffstärke nicht geeignet ist, stehen andere Stärken zur Verfügung.

Die fixe Kombination kann gemeinsam mit anderen Antihypertonika angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Hypertonie

Die fixe Kombination Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid dient nicht zur Anfangsbehandlung, sondern ist für Patienten bestimmt, deren Blutdruck durch Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

Es wird empfohlen, eine individuelle Doseinstellung mit den Einzelsubstanzen (Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid) vorzunehmen. Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten mit unzureichender Blutdruckkontrolle eine direkte Umstellung von einer Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Erhaltungsdosis von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid ist einmal täglich Losartan-Kalium 50 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg. Bei Patienten, die auf diese Dosis nicht ausreichend ansprechen, kann die Dosis auf einmal täglich Losartan-Kalium 100 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg angehoben werden. Die Höchstdosis beträgt einmal täglich 100 mg/25 mg. Im Allgemeinen tritt die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ein.

Losartan-Kalium 100 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg steht für Patienten zur Verfügung, die bereits 100 mg Losartan-Kalium einnehmen und eine zusätzliche Kontrolle des Blutdrucks benötigen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialyse-Patienten

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

Anwendung bei Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust

Ein Flüssigkeits- und/oder Natriummangel ist vor Verabreichung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid auszugleichen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei älteren Patienten

Normalerweise ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren)

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen. Deshalb sollte Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Losartan, Sulfonamid-Derivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der in 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 (d. h. eine Kreatinin-Clearance von < 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 m²) 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 müssen

engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hypotonie und intravasaler Flüssigkeitsverlust

Bei Patienten, bei denen es durch intensive Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Durchfall oder Erbrechen zu einem Flüssigkeits- und/oder Natriummangel gekommen ist, kann insbesondere nach der ersten Dosis eine symptomatische Hypotonie auftreten. Derartige Zustände sollten vor Verabreichung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid-Tabletten 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 müssen die Kalium-Plasmakonzentrationen und die Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig kontrolliert werden. Insbesondere Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml/min müssen engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln und Kalium-haltigem Salzersatz mit Losartan/Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörungen

Ausgehend von pharmakokinetischen Daten, die bei Patienten mit Leberzirrhose eine signifikante Erhöhung der Plasmakonzentration von Losartan zeigen, sollte Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen mit Losartan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich von Nierenversagen beschrieben (insbesondere bei Patienten, deren Nierenfunktion vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängig ist, wie solche mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenfunktionsstörung).

Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie bei Einzelniere ein Anstieg der Blutharnstoffwerte und der Kreatinin-Serumkonzentration beschrieben. Diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Absetzen der Therapie reversibel sein. Losartan muss bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie bei Einzelniere mit Vorsicht angewendet werden.

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit vor kurzem erfolgter Nierentransplantation.

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.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid nicht empfohlen.

Koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankung

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

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne Niereninsuffizienz besteht – wie bei anderen auf das Renin-Angiotensin-System einwirkenden Arzneimitteln – das Risiko eines starken arteriellen Blutdruckabfalls und einer (oft akuten) Einschränkung der Nierenfunktion.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

Ethnische Unterschiede

Die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan und anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten scheint – wie auch bei Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern beobachtet wurde – bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offensichtlich geringer ausgeprägt zu sein als bei Patienten mit anderer nicht schwarzer Hautfarbe. Dies könnte auf die höhere Prävalenz niedriger-Renin-Spiegel in der Population der Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe zurückzuführen sein.

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).

Hydrochlorothiazid**Hypotonie und Störung des Flüssigkeits-/Elektrolytgleichgewichts**

Wie bei jeder antihypertensiven Therapie kann es bei einigen Patienten zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Die Patienten sind hinsichtlich klinischer Anzeichen einer Störung des Flüssigkeits- oder Elektrolytgleichgewichts zu überwachen, wie z. B. Flüssigkeitsverlust, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die bei zusätzlich auftretendem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Bei diesen Patienten müssen in geeigneten Abständen regelmäßig die Elektrolyt-Serumkonzentrationen kontrolliert werden. Bei Patienten mit Ödemen kann bei heißem Wetter eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.

Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Thiazid-Therapie kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung der Antidiabetika einschließlich Insulin erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann unter einer Thiazid-Therapie manifest werden.

Thiazide können die Kalziumausscheidung über den Urin vermindern und einen vorübergehenden leichten Anstieg der Kalzium-Serumkonzentration verursachen. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf eine unerkannte Nebenschilddrüsenüberfunktion sein. Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion sollten Thiazide abgesetzt werden.

Unter einer Behandlung mit Thiazid-Diuretika können die Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen ansteigen.

Eine Thiazid-Therapie kann bei bestimmten Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht auslösen. Da Losartan die Harnsäurekonzentration senkt, kann die Kombination Losartan und Hydrochlorothiazid die Diuretika-induzierte Hyperurikämie abschwächen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Thiazide müssen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da sie eine intrahepatische Cholestase verursachen können und da geringfügige Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts zu einem hepatischen Koma führen können.

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Sonstiges

Unter einer Thiazid-Therapie kann es mit oder ohne anamnestisch bekannter Allergie oder bekanntem Asthma bronchiale zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Es wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses bei Anwendung von Thiaziden berichtet.

Die Anwendung von Losartan-Kalium 100 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Losartan-Kalium 100 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstige Bestandteile

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

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

Es wurde beschrieben, dass Rifampicin und Fluconazol die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten verringern. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist unbekannt.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin II oder dessen Wirkungen hemmen, kann es bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid), Kaliumergänzungsmitteln oder kaliumhaltigem Salzersatz zu einem Anstieg der Kalium-Serumkonzentration kommen. Von der gleichzeitigen Anwendung wird abgeraten.

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).

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Natriumausscheidung beeinflussen, kann die Ausscheidung von Lithium verringert werden. Daher muss bei gleichzeitiger Anwendung von Lithiumsalzen mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten die Lithium-Serumkonzentration sorgfältig überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR, d. h. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiphlogistischen Dosen und nicht-selektive NSAR) kann die antihypertensive Wirkung abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten oder Diuretika und NSAR kann das Risiko für eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion – einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens – erhöhen und zu einem Anstieg der Kalium-Serumkonzentrationen führen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit vorbestehender schlechter Nierenfunktion. Diese Kombinationen müssen besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten müssen ausreichend hydriert sein, und es

ist darauf zu achten, nach Beginn der Kombinationstherapie und anschließend in regelmäßigen Abständen die Nierenfunktion zu kontrollieren.

Bei einigen Patienten mit bestehender eingeschränkter Nierenfunktion, die nichtsteroidale Antirheumatika, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, erhalten, kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Veränderungen der Nierenfunktion sind in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel.

Andere eine Hypotonie induzierende Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin

Die gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln, die als Haupt- oder Nebenwirkung den Blutdruck senken, kann das Hypotonie-Risiko erhöhen.

Hydrochlorothiazid

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

Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva

Es kann zu einer Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kommen.

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin)

Die Behandlung mit einem Thiazid kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Gegebenenfalls muss die Dosis des Antidiabetikums angepasst werden. Bei Anwendung von Metformin ist Vorsicht geboten, da wegen eines möglichen funktionellen Nierenversagens im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid das Risiko für eine Laktatazidose besteht.

Andere Antihypertonika

Additive Wirkung.

Colestyramin- und Colestipol-Harze

Bei gleichzeitiger Gabe von anionischen Austauschharzen ist die Resorption von Hydrochlorothiazid verringert. Colestyramin- oder Colestipol-Harz-Einzeldosen binden Hydrochlorothiazid und verringern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 % bzw. 43 %.

Kortikosteroide, ACTH

Verstärkter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie.

Blutdrucksteigernde Amine (Pressoramine, z. B. Adrenalin)

Mögliches vermindertes Ansprechen auf Pressoramine, aber nicht in einem Ausmaß, um deren Anwendung auszuschließen.

Muskelrelaxanzien, nicht-depolarisierend (z. B. Tubocurarin)

Mögliches verstärktes Ansprechen auf Muskelrelaxanzien.

Lithium

Diuretika vermindern die renale Lithium-Clearance und erhöhen dadurch stark das Risiko für eine Lithiumtoxizität. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Arzneimittel zur Behandlung der Gicht (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)

Es kann eine Dosisanpassung der urikosurischen Arzneimittel erforderlich werden, da Hydrochlorothiazid die Harnsäure-Serumkonzentration erhöhen kann. Gegebenenfalls muss die Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon erhöht werden. Die gleichzeitige Anwendung eines Thiazids kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Diuretika vom Thiazid-Typ durch Abnahme der gastrointestinalen Motilität und Geschwindigkeit der Magenentleerung.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide können die Ausscheidung von Zytostatika über die Nieren verringern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.

Salizylate

Bei hohen Salizylat-Dosen kann Hydrochlorothiazid die toxischen Wirkungen der Salizylate auf das Zentralnervensystem verstärken.

Methyldopa

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

Ciclosporin

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko für eine Hyperurikämie und gichtähnliche Komplikationen erhöhen.

Digitalisglykoside

Eine durch Thiazide induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Arzneimittel, die durch Schwankungen der Kalium-Serumkonzentration beeinflusst werden

Bei gleichzeitiger Anwendung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die durch Schwankungen der Kalium-Serumkonzentration beeinflusst werden (z. B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), oder den folgenden, Torsade de pointes (ventrikuläre Tachykardie) induzierenden Arzneimitteln (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wird eine regelmäßige Überwachung der Kalium-Serumkonzentration und des EKGs empfohlen, da eine Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor für Torsade de pointes (ventrikuläre Tachykardie) ist:

- 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, Diphe-manil, intravenöses Erythromycin, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, intravenöses Vincamin).

Kalziumsalze

Thiazid-Diuretika können über eine verminderte Ausscheidung die Kalzium-Serumkonzentrationen erhöhen. Wenn Kalziumergänzungsmittel verordnet werden müssen, müssen die Kalzium-Serumkonzentrationen überwacht und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden.

Wechselwirkungen mit Laboruntersuchungen

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

Carbamazepin

Risiko für eine symptomatische Hyponatriämie. Klinische Überwachung und die Überwachung der biologischen Funktionen ist erforderlich.

Jodhaltige Kontrastmittel

Eine Diuretika-induzierte Dehydratation ist mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Nierenversagen verbunden, insbesondere wenn hohe Dosen der jodhaltigen Präparate angewendet werden.

Die Patienten müssen vor der Verabreichung rehydriert werden.

Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH, stimulierende Laxanzien oder Glycyrrhizin (in Lakritz enthalten)

Hydrochlorothiazid kann eine Störung des Elektrolytgleichgewichts verstärken, 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, Hyperkalämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs 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 (AIIRAs)

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Losartan in der Stillzeit vorliegen, wird Losartan 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 beim Führen eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen daran zu denken, dass es unter einer antihypertensiven Behandlung gelegentlich zu Schwindel oder Müdigkeit kommen kann, und zwar insbesondere zu Beginn der Behandlung und im Fall einer Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Ereignisse sind, sofern geeignet, nach Systemorgan-klasse und gemäß der folgenden Definition nach der Häufigkeit klassifiziert:

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

In klinischen Studien zu Losartan-Kalium-Salz und Hydrochlorothiazid wurden keine besonderen unerwünschten Ereignisse für diese Arzneimittelkombination beobachtet. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren auf solche begrenzt, die bereits zuvor für Losartan-Kalium-Salz und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet worden waren.

In kontrollierten klinischen Studien zur essentiellen Hypertonie war Schwindel die einzige als substanzbezogen beschriebene Nebenwirkung, die häufiger als unter Placebo und bei 1 % oder mehr der mit Losartan und Hydrochlorothiazid behandelten Patienten beobachtet wurde.

Neben diesen Effekten wurden weitere Nebenwirkungen nach Markteinführung des Arzneimittels wie folgt beschrieben:

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Dysgeusie (Geschmacksstörung)

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Dosisabhängige orthostatische Effekte

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Kutaner Lupus erythematoses

Untersuchungen

Selten: Hyperkalämie, Anstieg der ALT

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Ereignisse wurden bei den Einzelkomponenten beobachtet und können potenzielle unerwünschte Ereignisse von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid sein:

Losartan

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Gicht

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit
 Gelegentlich: Angst, Angststörung, Panikstörung, Verwirrtheit, Depression, ungewöhnliche Träume, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Verschwommenes Sehen, Brennen/Steichen im Auge, Konjunktivitis, Abnahme der Sehschärfe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel, Tinnitus

Herzerkrankungen

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

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Nasennebenhöhlenerkrankung
 Gelegentlich: Rachenbeschwerden, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Nasenbluten, Rhinitis, verstopfte Atemwege

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie
 Gelegentlich: Obstipation, Zahnschmerzen, Mundtrockenheit, Blähungen, Gastritis, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Störungen der Leberfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen im Bein, Myalgie
 Gelegentlich: Schmerzen im Arm, Gelenkschwellung, Kniebeschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Schulterschmerzen, Steifigkeit, Arthralgie, Arthritis, Coxalgie, Fibromyalgie, Muskelschwäche
 Nicht bekannt: Rhabdomyolyse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfekte

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Verminderte Libido, Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Müdigkeit, Brustschmerzen

Gelegentlich: Gesichtssödem, Fieber

Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie, leichte Abnahme der Hämatokrit- und Hämoglobin-Werte

Gelegentlich: Leichter Anstieg der Harnstoff- und Kreatinin-Serumkonzentrationen

Sehr selten: Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin

Hydrochlorothiazid**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

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

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Vorübergehendes verschwommenes Sehen, Xanthopsie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Sialadenitis, Spasmen, Magenreizung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Lichtempfindlichkeit, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse

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

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid vor. Die Therapie ist symptomatisch und supportiv. Die Behandlung mit Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid muss abgesetzt und der Patient engmaschig überwacht werden. Vorgeschlagene Maßnahmen umfassen induziertes Erbrechen, wenn die Einnahme erst kürzlich erfolgt ist, sowie die Korrektur von Dehydratation, Elektrolytstörungen, hepatischem Koma und Hypotonie durch anerkannte Maßnahmen.

Losartan

Es liegen begrenzt Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Wahrscheinliche Symptome einer Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie. Durch eine parasympathische (vagale) Stimulation kann eine Bradykardie auftreten. Im Fall einer symptomatischen Hypotonie sollte eine supportiv Behandlung erfolgen.

Weder Losartan noch sein aktiver Metabolit sind dialysierbar.

Hydrochlorothiazid

Die häufigsten beobachteten Beschwerden sind solche im Zusammenhang mit dem durch die exzessive Diurese verursachten Elektrolytmangel (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und der Dehydratation. Bei gleichzeitiger Anwendung von Digitalis kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

Es ist nicht bekannt, in welchem Maße Hydrochlorothiazid dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika
ATC-Code: C09DA01

Losartan-Hydrochlorothiazid

Es wurde gezeigt, dass die Komponenten dieser fixen Kombination additiv blutdrucksenkend wirken und den Blutdruck stärker verringern als jeweils eine der Einzelsubstanzen. Dieser Effekt wird den komplementären Wirkmechanismen der beiden Einzelsubstanzen zugesprochen. Hydrochlorothiazid steigert darüber hinaus durch seine diuretische Wirkung die Plasma-Renin-Aktivität und die Aldosteron-Sekretion, vermindert die Kalium-Serumkonzentration und erhöht die Angiotensin-II-Konzentra-

tion. Losartan blockiert alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II und dies könnte über eine Hemmung von Aldosteron tendenziell den im Zusammenhang mit dem Diuretikum verursachten Kaliumverlust abschwächen.

Für Losartan wurde eine leichte und vorübergehende urikosurische Wirkung nachgewiesen. Es wurde gezeigt, dass Hydrochlorothiazid die Harnsäure-Konzentration mäßig anhebt. Die Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid schwächt die Diuretika-induzierte Hyperurikämie tendenziell ab.

Die antihypertensive Wirkung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid hält über 24 Stunden an. In klinischen Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr blieb die antihypertensive Wirkung unter fortgesetzter Therapie erhalten. Die Verabreichung von Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid hatte trotz der signifikanten Blutdrucksenkung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Herzfrequenz. In klinischen Studien wurde nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Losartan 50 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg der diastolische Blutdruck im Sitzen am Ende des Dosisintervalls durchschnittlich um bis zu 13,2 mmHg gesenkt.

Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid bewirkt bei Männern und Frauen, Patienten mit schwarzer und nicht-schwarzer Hautfarbe sowie bei jüngeren (< 65 Jahre) und älteren (≥ 65 Jahre) Patienten und bei allen Schweregraden der Hypertonie eine effektive Blutdrucksenkung.

Losartan

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin-II-Rezeptor-(Typ-AT₁)-Antagonist. Angiotensin II, ein starker Vasoconstriktor, ist das primäre aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und ein entscheidender Faktor für die Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin II bindet an den AT₁-Rezeptor, der in zahlreichen Geweben zu finden ist (z.B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebennieren, Nieren und Herz) und übt dort mehrere wichtige biologische Wirkungen aus, einschließlich Vasokonstriktion und die Freisetzung von Aldosteron. Darüber hinaus stimuliert Angiotensin II die Proliferation glatter Muskelzellen.

Losartan blockiert selektiv den AT₁-Rezeptor. Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 hemmen *in vitro* und *in vivo* alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung.

Losartan hat keine agonistische Wirkung und blockiert keine anderen für die Herz-Kreislauf-Regulation wichtigen Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle. Darüber hinaus hemmt Losartan nicht das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE, Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Entsprechend nehmen über Bradykinin vermittelte unerwünschte Ereignisse nicht zu.

Während der Verabreichung von Losartan führt das Ausbleiben des negativen Feedbacks von Angiotensin II auf die Renin-Sekretion zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Ein Anstieg der PRA führt zu

einer Zunahme von Angiotensin II im Plasma. Die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Aldosteron-Plasmakonzentration bleiben trotz dieses Anstiegs erhalten, was auf eine wirksame Blockade des Angiotensin-II-Rezeptors hinweist. Nach Absetzen von Losartan gingen die PRA und die Angiotensin-II-Werte innerhalb von 3 Tagen auf die Ausgangswerte zurück.

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine deutlich höhere Affinität für den AT₁-Rezeptor als für den AT₂-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist auf Gewichtsbasis 10- bis 40-mal wirksamer als Losartan.

In einer Studie, die speziell die Husten-Inzidenz bei mit Losartan behandelten Patienten gegenüber mit ACE-Hemmern behandelten Patienten vergleichen sollte, war die von mit Losartan oder Hydrochlorothiazid behandelten Patienten beschriebene Husten-Inzidenz vergleichbar und signifikant niedriger als bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten. Darüber hinaus war die Inzidenz von Spontanberichten über Husten in einer Meta-Analyse von 16 doppelblinden klinischen Studien mit 4.131 Patienten bei mit Losartan behandelten Patienten (3,1 %) der von mit Placebo (2,6 %) oder Hydrochlorothiazid (4,1 %) behandelten Patienten genannten Inzidenz vergleichbar, während die Inzidenz unter ACE-Hemmern 8,8 % betrug.

Bei nicht-diabetischen Patienten mit Hypertonie und Proteinurie verringerte Losartan-Kalium signifikant die Proteinurie und die fraktionelle Ausscheidung von Albumin und IgG. Losartan erhält die glomeruläre Filtrationsrate und vermindert die Filtrationsfraktion. Losartan erniedrigt die Harnsäure-Serumkonzentration (in der Regel < 0,4 mg/dl), was unter Langzeitbehandlung andauerte.

Losartan hat keine Auswirkungen auf autonome Reflexe und keinen dauerhaften Einfluss auf die Noradrenalin-Plasmakonzentration.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Herzinsuffizienz hatten Losartan-Dosen von 25 mg und 50 mg positive hämodynamische und neurohormonelle Auswirkungen, die durch einen Anstieg des Herzindex und eine Abnahme des pulmonalen Kapillardrucks, des systemischen Gefäßwiderstands, des mittleren systemischen arteriellen Drucks und der Herzfrequenz sowie eine Reduktion der im Blutkreislauf zirkulierenden Aldosteron- bzw. Noradrenalin-Spiegel gekennzeichnet waren. Das Auftreten eines Blutdruckabfalls war bei diesen Patienten mit Herzinsuffizienz dosisabhängig.

Studien zur Hypertonie

In kontrollierten klinischen Studien bewirkte die einmal tägliche Verabreichung von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie eine statistisch signifikante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Blutdruckmessung 24 Stunden nach der Verabreichung im Vergleich zu 5–6 Stunden nach der Verabreichung zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden. Der natürliche zirkadiane Rhythmus blieb erhal-

ten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosisintervalls betrug 70–80 % der nach 5–6 Stunden beobachteten Wirkung.

Das Absetzen von Losartan hatte bei Patienten mit Hypertonie keinen plötzlichen Blutdruckanstieg (Rebound) zur Folge. Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung hatte Losartan keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Herzfrequenz.

Losartan ist bei Männern und Frauen sowie bei jüngeren (unter 65 Jahren) und älteren Patienten mit Hypertonie gleichermaßen wirksam.

Die LIFE-Studie

Die LIFE- („Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension“)-Studie war eine randomisierte, dreifach verblindete, aktiv kontrollierte Studie mit 9.193 hypertensiven Patienten im Alter von 55 bis 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie. Die Patienten wurden zu Beginn randomisiert einer Behandlung mit einmal täglich Losartan 50 mg oder einmal täglich Atenolol 50 mg zugeteilt. Wurde der Zielblutdruck (< 140/90 mmHg) nicht erreicht, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) hinzugefügt und, falls erforderlich, anschließend die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf einmal täglich 100 mg angehoben. Sofern für das Erreichen des Zielblutdrucks erforderlich, wurden weitere Antihypertonika hinzugefügt, mit Ausnahme von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten oder Betablockern.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, bestimmt über eine Reduktion der kombinierten Inzidenz von Todesfällen kardiovaskulärer Ursache, Schlaganfällen und Myokardinfarkten. Der Blutdruck wurde in beiden Gruppen signifikant und in vergleichbarem Ausmaße gesenkt. Die Behandlung mit Losartan bewirkte im Vergleich zu Atenolol eine Verringerung des Risikos für den zusammengesetzten primären Endpunkt um 13,0 % ($p = 0,021$; 95 %-Konfidenzintervall: 0,77–0,98). Dies war vorwiegend auf eine Reduktion der Schlaganfall-Inzidenz zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan verringerte das relative Risiko für einen Schlaganfall gegenüber Atenolol um 25 % ($p = 0,001$; 95 %-Konfidenzintervall: 0,63–0,89). Die Raten von Todesfällen kardiovaskulärer Ursache und Myokardinfarkten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden 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 Thiazid-Diuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Thiazid-Diuretika wurde noch nicht vollständig aufgeklärt. Thiazide beeinflussen die Elektrolyt-Reabsorption in den Nierentubuli und bewirken dadurch eine direkte Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalentem Ausmaß. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid vermindert das Plasmavolumen und erhöht die Plasma-Renin-Aktivität und Aldosteron-Sekretion. Dadurch nimmt die Kalium- und Bikarbonat-Ausscheidung über den Urin zu und die Kalium-Serumkonzentration ab. Die Verbindung zur Renin-Aldosteron-Achse wird über Angiotensin II vermittelt, so dass die gleichzeitige Verabreichung eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten den Kaliumverlust im Zusammenhang mit Thiazid-Diuretika tendenziell aufhebt.

Nach oraler Anwendung setzt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein, erreicht ihr Maximum nach etwa 4 Stunden und hält etwa 6 bis 12 Stunden an. Die antihypertensive Wirkung bleibt über bis zu 24 Stunden erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Losartan

Losartan wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Carboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive

Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Tabletten beträgt etwa 33 %. Die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten werden nach 1 Stunde bzw. 3–4 Stunden erreicht. Die gleichzeitige Verabreichung mit einer Standardmahlzeit hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf das Plasmakonzentrationsprofil von Losartan.

Verteilung

Losartan

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Metabolit werden zu $\geq 99\%$ an Plasmaproteine gebunden und zwar vorwiegend an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter. Studien an Ratten weisen darauf hin, dass Losartan die Blut-Hirn-Schranke wenn überhaupt nur schlecht passiert.

Hydrochlorothiazid

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

Biotransformation

Losartan

Etwa 14 % einer intravenös oder oral verabreichten Losartan-Dosis werden in den aktiven Metaboliten umgewandelt. Nach oraler und intravenöser Verabreichung von ^{14}C -markiertem Losartan-Kalium wird die zirkulierende Radioaktivität im Plasma vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zugesprochen. Bei etwa 1 % der untersuchten Probanden wurde eine minimale Umwandlung von Losartan in seinen aktiven Metaboliten beobachtet.

Zusätzlich zu dem aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet, einschließlich zweier Hauptmetaboliten, die durch Hydroxylierung der Butyl-Seitenkette gebildet werden, und einem Nebenmetaboliten, ein N-2-Tetrazol-Glucuronid.

Elimination

Losartan

Die Plasma-Clearance von Losartan und seinem aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min und die renale Clearance 74 ml/min bzw. 26 ml/min. Nach oraler Verabreichung von Losartan werden etwa 4 % der Dosis unverändert und etwa 6 % in Form des aktiven Metaboliten im Urin ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Losartan und seinem aktiven Metaboliten ist bei oralen Losartan-Kalium-Dosen von bis zu 200 mg linear.

Nach oraler Verabreichung nehmen die Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten polyexponentiell ab, bei einer terminalen Halbwertszeit von etwa 2 Stunden bzw. 6–9 Stunden. Bei einmal täglicher Verabreichung von 100 mg kommt es zu keiner relevanten Akkumulation von Losartan oder seinem aktiven Metaboliten im Plasma.

Die Elimination von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt sowohl über die Galle als auch über den Urin. Nach oraler Verabreichung einer Dosis mit ^{14}C -markiertem Losartan wurden beim Menschen 35 % der Radioaktivität im Urin und 58 % im Stuhl nachgewiesen.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern schnell über die Nieren ausgeschieden. Eine Beobachtung der Plasmakonzentrationen über mindestens 24 Stunden zeigte, dass die Plasmahalbwertszeit zwischen 5,6 und 14,8 Stunden schwankte. Mindestens 61 % der oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert eliminiert.

Besonderheiten bei Patienten

Losartan-Hydrochlorothiazid

Die Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten und die Resorption von Hydrochlorothiazid unterscheiden sich bei älteren Patienten mit Hypertonie nicht signifikant von jenen bei jungen Hypertonikern.

Losartan

Nach oraler Verabreichung an Patienten mit leichter bis mittelschwerer alkoholinduzierter Leberzirrhose waren die Plasmakonzentrationen von Losartan und seinem aktiven Metaboliten 5-mal bzw. 1,7-mal höher als bei jungen männlichen Probanden.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit sind durch eine Hämodialyse dialysierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Pharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potential der Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid nach oraler Gabe wurde in Studien zur chronischen Toxizität mit einer Dauer von bis zu sechs Monaten an Ratten und Hunden untersucht. Die in diesen Studien unter der Kombination beobachteten Veränderungen waren vorwiegend auf die Losartan-Komponente zurückzuführen. Die Verabreichung der Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid induzierte eine Abnahme der Erythrozytenparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einen Anstieg des Harnstoffstickstoffs im Serum, eine Abnahme des Herzgewichts (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinale Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien). Bei mit der Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid behandelten Ratten und Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine Teratogenität. Bei Ratten wurde eine fetale Toxizität beobachtet, die sich in einer leichten Zunahme von überzähligen Rippen in der F₁-Generation äußerte, wenn weibliche Tiere vor und während der Gestation behandelt wurden. Wie auch in Studien mit alleiniger Anwendung von Losartan beobachtet, kam es zu unerwünschten Wirkungen auf die Feten und neugeborenen Tiere, wie renale Toxizität oder Tod der Feten, wenn trächtigen Ratten in der späten Gestation und/oder Laktation die Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid verabreicht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Mikrokristalline
Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer undurchsichtiger PVC/PE/PVdC-Aluminiumblistert
Packung mit 28 Filmtabletten
Packung mit 56 Filmtabletten
Packung mit 98 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.
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. ZULASSUNGSNUMMER

87596.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg / 12,5 mg Filmtabletten

Die folgende Bioverfügbarkeitsstudie an jeweils 77 Probanden wurde im Jahr 2009 für **Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg** Filmtabletten im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Losartan** nach Einmalgabe (nüchtern) von 1 Filmtablette **Losartan-ratiopharm comp. 100/12,5 mg** bzw. Referenzpräparat.

Siehe Tabelle 1 und Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von **Losartan Carboxylsäure-Metabolit** nach Einmalgabe (nüchtern) von 1 Filmtablette **Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg** bzw. Referenzpräparat.

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 2 auf Seite 9

Pharmakokinetische Parameter von **Hydrochlorothiazid** nach Einmalgabe (nüchtern) von 1 Filmtablette **Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg** bzw. Referenzpräparat.

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 3 auf Seite 9

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Losartan **101 %** ($AUC_{0-\tau}$) bzw. für den Losartan Carboxylsäure-Metabolit **102 %** ($AUC_{0-\tau}$) und **109 %** ($AUC_{0-\tau}$) für Hydrochlorothiazid (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten (s. o.)). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Tabelle 1

	Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW)	Referenzpräparat (MW)
C_{max} [ng/ml]	455,37	443,98
t_{max} [h]	0,98	1,27
$AUC_{0-\tau}$ [h × ng/ml]	747,09	738,40

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\tau}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW geometrischer Mittelwert

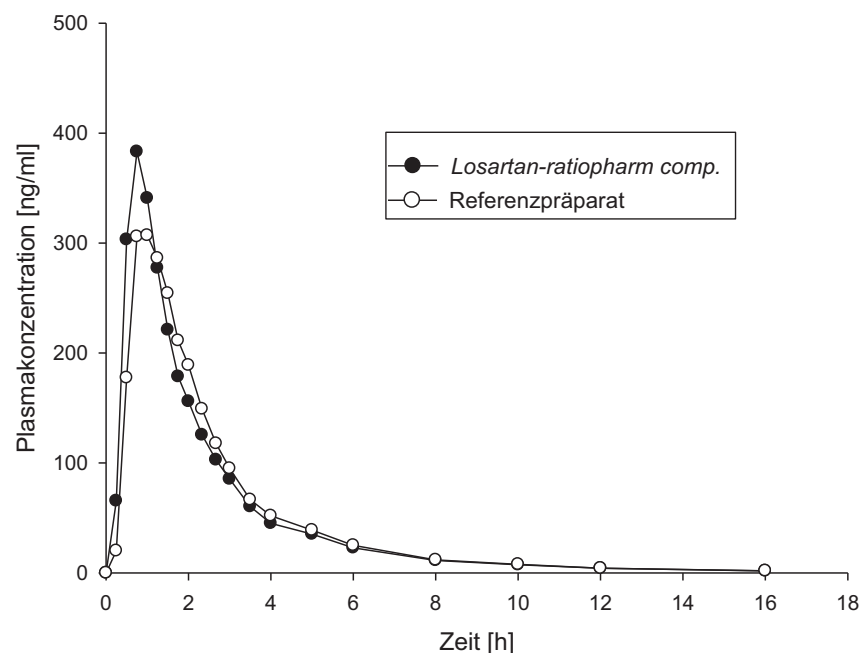


Abb.1: Mittelwerte der Plasmakonzentration von **Losartan** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg** bzw. Referenzpräparat.

Tabelle 2

	Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg Filmtabletten (MW)	Referenzpräparat (MW)
C_{max} [ng/ml]	711,27	698,54
t_{max} [h]	2,51	2,84
$AUC_{0-\tau}$ [h × ng/ml]	4313,55	4236,98

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\tau}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW geometrischer Mittelwert

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Losartan-ratiopharm® comp. 100 mg / 12,5 mg Filmdtabletten

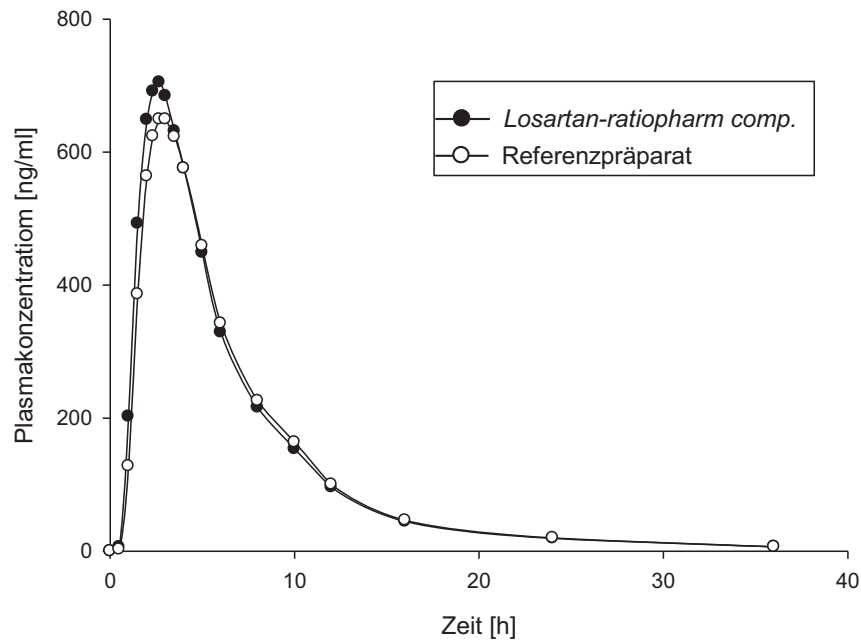


Abb. 2: Mittelwerte der Plasmakonzentration von **Losartan Carboxylsäure-Metabolit** nach Einmalgabe von 1 Filmdtablette **Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg** bzw. Referenzpräparat.

Tabelle 3

	Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg Filmdtabletten (MW)	Referenzpräparat (MW)
C_{max} [ng/ml]	76,290	65,777
t_{max} [h]	2,03	2,43
$AUC_{0-\tau}$ [h × ng/ml]	499,20	459,329

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\tau}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW geometrischer Mittelwert

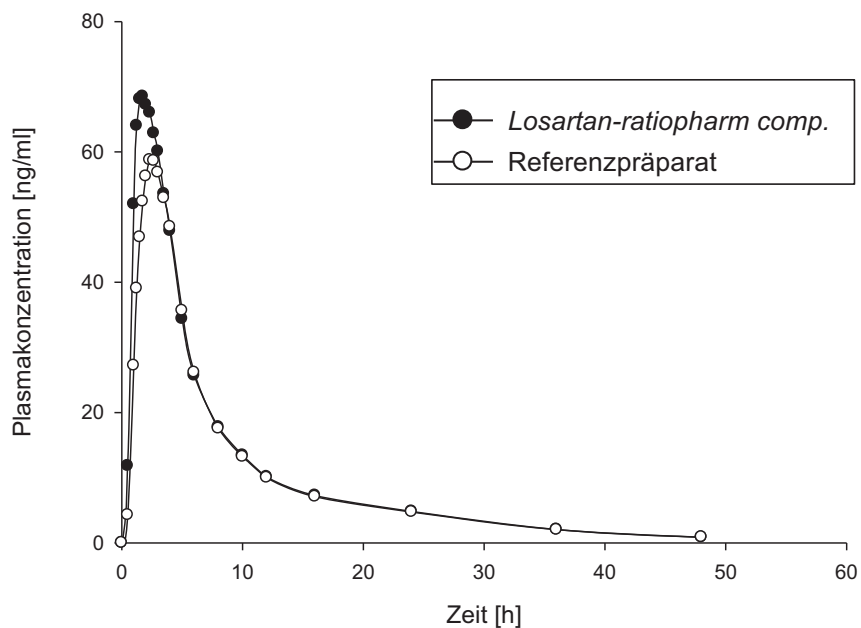


Abb. 3: Mittelwerte der Plasmakonzentration von **Hydrochlorothiazid** nach Einmalgabe von 1 Filmdtablette **Losartan-ratiopharm comp. 100 mg/12,5 mg** bzw. Referenzpräparat.