



## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten  
 Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg Filmtabletten

Wirkstoffe: Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### *Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Eine Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium (entsprechend 45,8 mg Losartan) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 61,50 mg Lactose-Monohydrat/Filmtablette.

### *Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg Filmtabletten*

Eine Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium (entsprechend 91,6 mg Losartan) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 123,0 mg Lactose-Monohydrat/Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette

Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg sind weiße, länglich-rechteckige, gewölbte Filmtabletten mit einer ungefähren Größe von 13,7 × 6,7 mm und beidseitiger Bruchrille. Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Filmtablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg sind weiße, länglich-rechteckige, gewölbte Filmtabletten mit einer ungefähren Größe von 15,3 × 6,7 mm und beidseitiger Bruchrille. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Losartan Hennig® Plus ist für die Behandlung von essenzieller Hypertonie bei Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht durch eine der Einzelkomponenten (Losartan oder Hydrochlorothiazid) ausreichend kontrolliert werden kann.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Hypertonie

Die Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid ist nicht als Initial-Behandlung, sondern für Patienten gedacht, deren Blutdruck nicht adäquat durch eine der Einzelkomponenten (Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid) kontrolliert werden kann.

Eine Dosis-Titration mit den Einzelkomponenten (Losartan und Hydrochlorothiazid) ist empfehlenswert.

Wenn es klinisch angemessen ist, kann eine direkte Umstellung von Monotherapie auf

die feste Kombination bei Patienten, deren Blutdruck nicht adäquat kontrolliert wird, in Betracht gezogen werden.

### *Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Die übliche Erhaltungsdosis ist eine Filmtablette Losartan 50 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg einmal täglich. Bei Patienten, die nicht adäquat auf Losartan 50 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg ansprechen, kann die Dosis auf eine Filmtablette Losartan 100 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die maximale Dosis ist eine Filmtablette Losartan 100 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg einmal täglich. Im Allgemeinen wird die antihypertensive Wirkung drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn erreicht.

#### Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hämodialyse-Patienten

Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (d. h. Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) ist keine initiale Dosis-Anpassung erforderlich. Losartan und Hydrochlorothiazid-Filmtabletten sollten nicht bei Hämodialyse-Patienten angewendet werden. Losartan/Hydrochlorothiazid-Filmtabletten sollten nicht bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz) (d. h. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Anwendung bei Patienten mit intravasculärem Volumenmangel

Hypovolämie und/oder Hyponatriämie sollten vor der Verabreichung von Losartan/Hydrochlorothiazid-Filmtabletten ausgeglichen werden.

#### Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Losartan/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerem Leberschaden kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Anwendung bei älteren Patienten

Eine Anpassung der Dosierung ist bei älteren Patienten normalerweise nicht notwendig.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre)

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen. Daher wird Losartan Hennig® Plus nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

#### Art der Anwendung

Losartan/Hydrochlorothiazid kann zusammen mit anderen antihypertensiven Mitteln verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Losartan Hennig® Plus-Filmtabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser eingenommen werden.

Losartan/Hydrochlorothiazid kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Losartan, Sulfonamid-Derivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Therapie-resistente Hypokaliämie oder Hyperkalziämie
- Schwere Leberfunktionsstörung; Cholestase und biliäre Obstruktion
- Refraktäre Hyponatriämie

- Symptomatische Hyperurikämie/Gicht
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Schwere Niereninsuffizienz (d. h. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von Losartan Hennig® Plus 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Losartan

#### Angioödem

Patienten mit einer Vorgeschichte von Angioödem (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge) sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Hypotonie und intravasculärer Volumenmangel

Symptomatische Hypotonie, speziell nach der ersten Dosis, kann bei Patienten mit Volumen- und/oder Natriummangel auftreten, der auf starker Diuretika-Therapie, salzreicher Diät, Diarrhoe oder Erbrechen beruht. Solche Bedingungen sollten vor der Verabreichung von Losartan/Hydrochlorothiazid-Filmtabletten korrigiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

#### Störungen des Elektrolythaushaltes

Störungen des Elektrolythaushaltes sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz, mit oder ohne Diabetes, häufig. Ihnen sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Daher sollten die Werte der Plasmakonzentrationen von Kalium und die Kreatinin-Clearance regelmäßig kontrolliert werden; besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Kreatinin-Clearance zwischen 30–50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten und Kalium-haltigen Salzersatzstoffen und Losartan/Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Leberfunktionsstörung

Basierend auf pharmakokinetischen Daten, die bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von Losartan zeigen, sollte Losartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit einer Vorgeschichte von leichtem bis mittelschwerem Leberschaden mit Vorsicht verabreicht werden. Für Losartan liegen keine Daten für die Behandlung von Patienten mit schwerem Leberschaden vor. Daher ist die Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit schwerem Leberschaden kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

#### Nierenfunktionsstörung

Infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich Nierenversagen, berichtet (besonders bei Patienten, deren Nierenfunktion vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängig ist, wie z. B. bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierendysfunktion).

# Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

## Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg Filmtabletten


**HENNIG**

Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffes und des Serumkreatinins auch für Patienten mit zweiseitiger oder einseitiger renaler Arterienstenose berichtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können mit Abbruch der Therapie reversibel sein. Losartan sollte bei Patienten mit zweiseitiger oder einseitiger renaler Arterienstenose mit Vorsicht angewendet werden.

### Nierentransplantation

Es liegen keine Daten zu Patienten mit Nierentransplantation vor.

### Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus reagieren auf antihypertensive Medikamente im Allgemeinen nicht mit der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems. Daher wird die Anwendung von Losartan Hennig® Plus Filmtabletten nicht empfohlen.

### Koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankung

Wie bei anderen antihypertensiven Arzneimitteln kann ein starker Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

### Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne Niereninsuffizienz, besteht – wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken – ein Risiko akuter arterieller Hypotonie und (meist akuter) Niereninsuffizienz.

### Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophische Kardiomyopathie

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

### Ethnische Unterschiede

Wie bei anderen ACE-Hemmern sind Losartan und andere Angiotensin-Antagonisten bei Personen mit schwarzer Hautfarbe offensichtlich weniger effektiv in ihrer blutdrucksenkenden Wirkung als bei Personen nicht-schwarzer Hautfarbe; der Grund hierfür ist möglicherweise, dass der Anteil der Personen mit einem niedrigen Renin-Status bei den Bluthochdruckpatienten in der Bevölkerungsgruppe mit schwarzer Hautfarbe größer ist.

### 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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angioten-

sin-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 Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts

Wie bei jeder antihypertensiven Behandlung kann bei manchen Patienten symptomatische Hypotonie auftreten. Eine Überprüfung der klinischen Parameter, die Störungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts anzeigen, sollte stattfinden, wie z. B. Volumenmangel, Hyponatriämie, Hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die während interkurrierender Diarrhoe oder Erbrechen auftreten können. Bei diesen Patienten sollte in angemessenen Intervallen eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte durchgeführt werden. Dilutionale Hyponatriämie kann bei ödematösen Patienten und Hitze auftreten.

### Metabolische und endokrine Effekte

Eine Behandlung mit Thiazid kann die Glukosetoleranz herabsetzen. Eine Anpassung der Dosis bei Behandlung mit Antidiabetika, einschließlich Insulin, kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Latenter Diabetes Mellitus kann sich während der Thiazid-Behandlung zeigen.

Thiazide können die Menge des über den Harn ausgeschiedenen Kalziums verringern und können eine sporadische und leichte Erhöhung des Serum-Kalziums verursachen. Deutliche Hyperkalziämie kann ein Hinweis auf versteckten Hyperparathyroidismus sein. Die Behandlung mit Thiaziden sollte vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgebrochen werden.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyzerid-Werte kann durch die Behandlung mit dem Thiazid-Diuretikum hervorgerufen werden.

Eine Behandlung mit Thiazid kann bei bestimmten Patienten Hyperurikämie und/oder Gicht auslösen. Da Losartan die Menge an Harnsäure senkt, schwächt Losartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid eine durch diuretika-induzierte Hyperurikämie ab.

### Leberfunktionsstörungen

Thiazide sollten bei Patienten mit Störungen der Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da sie intrahepatische Cholestase verursachen können und weil geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts hepatisches Koma auslösen können.

Losartan/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerem Leberschaden kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

### Andere

Bei Patienten, die mit Thiaziden behandelt werden, können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, mit oder ohne Vorgeschichte einer Allergie oder bronchialen Asthma. Eine Verschlechterung oder Aktivierung von systemischem Lupus erythematosus wurde für die Anwendung von Thiaziden berichtet.

### Anti-Doping-Test

Die Einnahme von Losartan Hennig® Plus kann positive Ergebnisse bei Doping-Kontrollen erzeugen.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Losartan Hennig® Plus nicht einnehmen (siehe Abschnitt 6.1).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Losartan

Es wurde berichtet, dass Rifampicin und Fluconazol die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten von Losartan verringern. Zu den klinischen Folgen dieser Wechselwirkungen liegen keine Daten vor.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin-II oder dessen Wirkung hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine gleichzeitige Anwendung ist daher nicht ratsam.

Wie bei anderen Medikamenten, die die Ausscheidung von Natrium beeinflussen, kann die Ausscheidung von Lithium verringert sein. Daher sollten die Serum-Lithium-Konzentrationen sorgfältig überwacht werden, wenn Lithiumsalze begleitend mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) (selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung) und nicht-selektiven NSAIDs, kann eine Abschwächung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten oder Diuretika und NSAIDs kann zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich möglichen akuten Nierenversagens, und einer Erhöhung der Serum-Kalium-Konzentration, besonders bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsschwäche. Die Kombination sollte mit Vorsicht verabreicht werden, besonders bei älteren Patienten. Patienten sollten gut hydratisiert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte in Betracht gezogen werden, zu Beginn der gleichzeitigen Behandlung und später in wiederkehrenden Abständen.



Bei einigen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, die mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR bzw. NSAID), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, behandelt werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkung ist normalerweise reversibel.

Andere Substanzen, die Hypotonie begünstigen, wie z.B. trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin: Eine gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel, die als Haupt- oder Nebeneffekt die Senkung des Blutdrucks haben, kann das Hypotonie-Risiko erhöhen.

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).

#### Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Anwendung können die folgenden Arzneimittel Wechselwirkungen mit Thiazid-Diuretika zeigen:

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

Eine Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

#### **Antidiabetika (oral verabreichte Mittel und Insulin):**

Die Behandlung mit Thiazid kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisadjustierung des Antidiabetikums kann erforderlich sein. Metformin sollte mit Vorsicht angewendet werden wegen des Risikos einer Laktatazidose, die durch mögliches funktionelles Nierenversagen in Verbindung mit Hydrochlorothiazid verursacht wird.

#### **Andere antihypertensive Medikamente**

Additiver Effekt.

#### **Cholestyramin und Colestipol-Resine:**

Die Absorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart von Anionenaustauschharzen (Resinate) beeinträchtigt. Einzeldosen von entweder Cholestyramin oder Colestipol-Resinen binden das Hydrochlorothiazid und reduzieren seine Absorption im Gastrointestinaltrakt bis zu 85 % bzw. 43 %.

#### **Kortikosteroide, ACTH**

Verstärkte Elektrolytverluste, besonders Hypokaliämie.

#### **Pressoramine (z.B. Adrenalin)**

Vermindertes Ansprechen auf Pressoramine ist möglich, aber nicht ausreichend genug, um deren Anwendung von vornherein auszuschließen.

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

Erhöhtes und verlängertes Ansprechen auf das Muskelrelaxanz ist möglich.

#### **Lithium**

Diuretika reduzieren die renale Clearance von Lithium und erhöhen das Risiko einer Lithiumtoxizität sehr stark; gleichzeitige Gabe ist nicht empfohlen.

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

Eine Anpassung der Dosis von urikosurischen Arzneimitteln kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäurespiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfipyrazon kann notwendig sein. Gleichzeitige Gabe von Thiazid kann das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

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

Anstieg der Bioverfügbarkeit unter thiazidartigen Diuretika durch verminderte gastrointestinale Motilitäts- und Magenentleerungsrate.

#### **Zytotoxische Agenzien/Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)**

Thiazide können die renale Ausscheidung von Zytostatika reduzieren und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

#### **Salicylate**

Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärken.

#### **Methyldopa**

Es wurde mehrfach und unabhängig voneinander berichtet, dass hämolytische Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa auftrat.

#### **Ciclosporin**

Gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und Gicht-typischen Komplikationen erhöhen.

#### **Digitalisglykoside**

Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie können das Einsetzen von Digitalis-induzierten kardialen Arrhythmien begünstigen.

#### **Arzneimittel, die von Serum-Kalium-Schwankungen beeinträchtigt werden**

Regelmäßige Serum-Kalium- und EKG-Kontrollen werden empfohlen, wenn Losartan/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln verabreicht wird, die durch Serum-Kalium-Schwankungen beeinträchtigt werden (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), und mit folgenden 'torsades de pointes'-(Kammertachykardie)-verursachenden Medikamenten (einschließlich einiger Antiarrhythmika), bei denen Hypokaliämie das Auftreten der 'torsades de pointes'-(Kammertachykardie) begünstigt:

- Klasse-I-A-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid).
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid).
- Manche Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol).
- Andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin IV, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin IV).

#### **Kalziumsalze**

Thiazid-Diuretika können die Serum-Kalziumspiegel aufgrund verminderter Ausscheidung erhöhen. Wenn Kalziumpräparate verschrieben werden müssen, sollten die Serum-Kalziumspiegel überwacht werden und die Kalziumdosierung sollte entsprechend angeglichen werden.

#### **Wechselwirkungen mit Labortests**

Aufgrund ihrer Wirkung auf den Kalzium-Stoffwechsel können Thiazide Funktions-tests der Nebenschilddrüse beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Carbamazepin**

Risiko von symptomatischer Hyponatriämie. Klinisches und biologisches Monitoring ist erforderlich.

#### **Jodhaltige Kontrastmittel**

Bei Dehydrierung durch Diuretika besteht ein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen, speziell bei hohen Dosen des jodhaltigen Mittels.

Patienten sollten vor der Einnahme rehydriert werden.

#### **Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH oder Laxanzien**

Hydrochlorothiazid kann ein Ungleichgewicht der Elektrolyte intensivieren, insbesondere 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/AIIAs 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 Ultra-



**Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg Filmtabletten**

**HENNIG**

schalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AIIAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 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 Hennig® Plus in der Stillzeit vorliegen, wird Losartan Hennig® Plus 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 Hennig® Plus während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Losartan Hennig® Plus 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.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei einer blutdrucksenkenden Behandlung beim Autofahren oder dem Bedienen von Maschinen Schwindel oder Benommenheit auftreten können, insbesondere während der Anfangsphase der Behandlung oder wenn die Dosis erhöht wird.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die untenstehenden Nebenwirkungen sind entsprechend der Systemorganklassen der MedDRA-Datenbank und der Häufigkeit

ihrer Auftretens nach MedDRA-Konvention klassifiziert:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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:  $\leq 1/10.000$   
 Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

In klinischen Studien mit Losartan-Kalium-Salz und Hydrochlorothiazid wurden keine Nebenwirkungen speziell dieser Substanzkombination beobachtet. Die Nebenwirkungen beziehen sich nur auf diejenigen, die in früheren Studien mit Losartan-Kalium-Salz und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet wurden.

In kontrollierten klinischen Studien zu essenzieller Hypertonie war Schwindel die einzige Nebenwirkung, die substanz-spezifisch und mit einer Inzidenz größer als der beim Placebo bei 1 % der Patienten, die mit Losartan und Hydrochlorothiazid behandelt wurden, auftrat.

Neben diesen Effekten gibt es weitere Nebenwirkungen, die nach Einführung des Produktes auf den Markt, auftraten:

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

Selten: Hepatitis

#### **Untersuchungen**

Selten: Hyperkaliämie, ALT-Elevation

Zusätzliche unerwünschte Nebenwirkungen, die bei einem der beiden Komponenten beobachtet wurden und die mögliche Nebenwirkungen der Kombination Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid sein können, sind die folgenden:

#### Losartan

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

Gelegentlich: Anämie, Purpura Schönleins, Henoch, Ekchymose, Hämolyse

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

Selten: Anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria

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

Gelegentlich: Anorexie, Gicht

#### **Psychiatrische Erkrankungen**

Häufig: Schlaflosigkeit  
 Gelegentlich: Angst, Angstsyndrom, Paniksyndrom, Verwirrtheit, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörung, Somnolenz, Gedächtnisstörungen

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

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

#### **Augenerkrankungen**

Gelegentlich: Verschwommenes Sehen, Brennen und Stechen der Augen, Konjunktivitis, vermindertes Scharfsehen

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

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus

#### **Herzerkrankungen**

Gelegentlich: Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Sternalgie, Angina Pectoris, AV-Block II. Grades, zerebrovaskuläres Ereignis, Myokardinfarkt, Palpitationen, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Tachykardie, Kammerbradykardie, Kammerflimmern)

#### **Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich: Vaskulitis

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

Häufig: Husten, Infektion der oberen Atemwege, nasale Kongestion, Sinusitis, Sinussyndrom  
 Gelegentlich: Pharyngeale Schmerzen, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Epistaxis (Nasenbluten), Rhinitis, respiratorische Kongestion

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Abdominalschmerzen, Nausea, Diarrhoe, Dyspepsie  
 Gelegentlich: Obstipation, Zahnschmerzen, Mundtrockenheit, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen

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

Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen

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

Gelegentlich: Alopezie, Dermatitis, Hauttrockenheit, Erythem, Flush, Photosensibilität, Pruritus, Rash, Urtikaria, Schwitzen

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

Häufig: Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Beinschmerzen, Myalgien  
 Gelegentlich: Armschmerzen, Gelenkschwellungen, Kniebeschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schulterschmerzen, Steifheit, Arthralgie, Arthritis, Koxalgie, Fibromyalgie, Muskelschwäche

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

Gelegentlich: Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfekt

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

Gelegentlich: verminderte Libido, Impotenz

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

Häufig: Asthenia, Fatigue, Brustschmerzen  
 Gelegentlich: Gesichtssödem, Fieber

#### **Untersuchungen**

Häufig: Hyperkaliämie, leichte Reduktion von Hämatokrit und Hämoglobin  
 Gelegentlich: leichter Anstieg der Harnstoff- und Kreatinin-Serumkonzentrationen  
 Sehr selten: erhöhte Leberenzyme und Bilirubin.

**HENNIG**
**Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg Filmtabletten**
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: Anorexie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie

**Psychiatrische Erkrankungen**

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

**Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Cephalalgie

**Augenerkrankungen**

Gelegentlich: Vorübergehendes Verschwommensehen, Xanthopsie

**Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich: Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)

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

Gelegentlich: Respiratorisches Distress-Syndrom, einschließlich Pneumonitis und pulmonares Ödem

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Gelegentlich: Sialoadenitis (Speicheldrüsenentzündung), Krämpfe, Magenverstopfung, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich: Photosensibilität, Urtikaria, toxisch 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 gibt keine speziellen Daten zur Behandlung von Überdosierung mit Losartan/Hy-

drochlorothiazid. Die Behandlung richtet sich nach den Symptomen und dient der Stabilisierung. Die Behandlung mit Losartan/Hydrochlorothiazid sollte unterbrochen werden und der Patient sollte unter enger medizinischer Überwachung stehen. Therapiemaßnahmen sind das Auslösen von Emesis (Erbrechen), falls eine Ingestion nur kurze Zeit zurückliegt, und die Korrektur der Dehydrierung, der Ausgleich der Elektrolyte, des hepatischen Komas und des Blutdruckabfalls mit den konventionellen Maßnahmen.

Losartan

Es liegen nur wenige Daten zur Überdosierung beim Menschen vor. Die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie; Bradykardie könnte durch parasympathische Stimulierung (vagal) auftreten. Wenn symptomatische Hypotonie auftritt, sollten Hilfemaßnahmen eingeleitet werden.

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

Hydrochlorothiazid

Die bekanntesten Anzeichen und Symptome sind solche durch Elektrolytauswaschung (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung aufgrund exzessiver Diurese hervorgerufene. Falls auch Digitalis eingenommen wurde, kann Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

In welchem Maß Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist noch unbekannt.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Losartan-Hydrochlorothiazid

Für die Einzelkomponenten von Losartan Hennig® Plus konnte gezeigt werden, dass sie einen additiven Effekt auf die Senkung des Blutdrucks haben, indem sie den Blutdruck stärker senken als jede Komponente allein. Diese Wirkung wird dem Zusammenspiel beider Komponenten zugeschrieben. Darüber hinaus erhöht Hydrochlorothiazid infolge seiner diuretischen Wirkung die Plasma-Renin-Aktivität und die Aldosteronausscheidung, vermindert das Serum-Kalium und erhöht die Angiotensin-II-Konzentrationen. Die Verabreichung von Losartan hemmt alle physiologisch-relevanten Reaktionen von Angiotensin-II und kann so durch die Hemmung von Aldosteron den Kaliumverlust, der mit dem Diuretikum assoziiert ist, abschwächen.

Losartan hat nachgewiesenermaßen eine leichte und vorübergehende urikosurische Wirkung. Hydrochlorothiazid verursacht nachgewiesenermaßen eine mäßige Erhöhung der Harnsäure; die Kombination von Losartan und Hydrochlorothiazid scheint die Diuretika-induzierte Hyperurikämie abzuschwächen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan/Hydrochlorothiazid hält 24 Stunden an. Klinische Studien von mindestens einjähri-

ger Dauer zeigen, dass die blutdrucksenkende Wirkung bei Fortführung der Behandlung anhält. Trotz des signifikanten blutdrucksenkenden Effekts hatte die Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz. In klinischen Studien zeigte sich, dass nach 12-wöchiger Behandlung mit Losartan 50 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg der am Ende des Dosierungsintervalls im Sitzen gemessene diastolische Blutdruck durchschnittlich bis zu 13,2 mmHg niedriger war.

Losartan/Hydrochlorothiazid wirkt gleichermaßen blutdrucksenkend bei: Männern und Frauen, bei Personen schwarzer Hautfarbe und Personen nicht-schwarzer Hautfarbe, sowie bei jüngeren (< 65 Jahre) und älteren Patienten (≥ 65 Jahre). Losartan/Hydrochlorothiazid ist bei allen Graden von Bluthochdruck wirksam.

Losartan

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonist. Angiotensin-II, ein potenter Vaso-konstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin-II bindet an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z.B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren und Herz) und ruft viele wichtige biologische Wirkungen hervor, einschließlich Vasokonstriktion und die Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin-II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen. Losartan blockiert selektiv den AT<sub>1</sub>-Rezeptor.

In vitro und in vivo hemmen Losartan und sein pharmakologisch aktiver Karboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin-II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung.

Losartan hat keine agonistische Wirkung und blockiert auch keine anderen Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation wichtig sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Entsprechend kommt es nicht zu einer Verstärkung Bradykinin-vermittelter 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 dieses Anstiegs bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteron-Konzentration erhalten, was eine effektive Angiotensin-II-Rezeptor-Blockade zeigt. 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 viel größere Affinität für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor als für den AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10- bis 40-fach wirksamer auf Gewichtsbasis als Losartan.

**Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg Filmtabletten**

**HENNIG**

Eine Studie, die speziell für die Untersuchung der Inzidenz von Husten bei Patienten, die mit Losartan behandelt wurden, gegenüber Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, angelegt war, ergab, dass die Inzidenz von Husten bei mit Losartan oder Hydrochlorothiazid behandelten Patienten ähnlich und signifikant geringer war als bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten. Darüber hinaus war in einer Gesamtauswertung von 16 doppelblinden klinischen Studien mit 4131 Patienten die berichtete Inzidenz von spontan auftretendem Husten bei mit Losartan behandelten Patienten ähnlich (3,1%) der Inzidenz von Patienten unter Placebo (2,6%) oder mit Hydrochlorothiazid behandelten (4,1%), wohingegen die Inzidenz bei Behandlung mit ACE-Hemmern 8,8% betrug.

Bei nicht-diabetischen Hypertonikern mit Proteinurie verringert Losartan-Kalium die Proteinurie und fraktionale Ausscheidung von Albumin und IgG signifikant. Losartan erhält die glomeruläre Filtrationsrate aufrecht und senkt die Filtrationsfraktion. Im Allgemeinen verursacht Losartan eine Abnahme der Serum-Harnsäure (üblicherweise < 0,4 mg/dl), die bei chronischer Therapie persistiert.

Losartan hat keinen Effekt auf autonome Reflexe und keinen anhaltenden Effekt auf Plasma-Norepinephrin (Noradrenalin).

Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz führten Dosen von 25 mg und 50 mg Losartan zu positiven hämodynamischen und neurohormonalen Wirkungen, d.h. Anstieg des Herzindex, Abnahme des Lungenkapillardrucks (PCWP), des systemischen Gefäßwiderstandes, des mittleren arteriellen Drucks und der Herzfrequenz sowie einer Verminderung der zirkulierenden Spiegel von Aldosteron bzw. Norepinephrin. Das Auftreten von Hypotonie war bei diesen Patienten mit Herzinsuffizienz dosisabhängig.

#### Hypertoniestudien

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5–6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug etwa 70–80% des Effekts, der 5–6 Stunden nach der Gabe zu sehen war.

Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung zeigte Losartan keine eindeutigen Auswirkungen auf die Herzfrequenz.

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

#### LIFE-Studie

Die Losartan Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, LIFE) war eine randomisierte, dreifach-blinde, aktiv-kontrollierte Studie mit

9193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie. Die Patienten erhielten 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 Antihypertensiva, nicht jedoch ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten oder  $\beta$ -Blocker, zusätzlich gegeben, um den Zielblutdruck 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 kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen wurde der Blutdruck signifikant im Vergleich zum Ausgangswert gesenkt, und zwar auf ähnliche Werte. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion von 13,0% ( $p = 0,021$ ; 95%-KI[0,77–0,98]) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt. Dies war hauptsächlich der Reduktion der Schlaganfall-Inzidenz zuzuschreiben. Die Behandlung mit Losartan verringerte das Risiko eines Schlaganfalls um 25% ( $p = 0,001$ ; 95%-KI[0,63–0,89]) im Vergleich zu Atenolol. Die Rate der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

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 Vorge-schichte 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 der Thiazid-Diuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen den renalen tubulären Mechanismus der Elektrolyt-Reabsorption und erhöhen direkt die Ausscheidung von Natrium und Chlorid zu ungefähr gleichen Anteilen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität und die Ausscheidung von Aldosteron, bedingt infolgedessen einen erhöhten Verlust von Kalium und Bikarbonat im Harn und vermindert so das Serum-Kalium. Der Renin-Aldosteron-Link wird durch Angiotensin-II vermittelt; daher scheint die gleichzeitige Anwendung eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten den Kaliumverlust, der mit Thiazid-Diuretika assoziiert ist, umzukehren.

Nach oraler Einnahme beginnt die Diurese binnen 2 Stunden, ist am stärksten nach über 4 Stunden und hält bis zu 6 bis 12 Stunden an. Die antihypertensive Wirkung persistiert bis zu 24 Stunden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

#### Losartan

Nach oraler Einnahme wird Losartan gut absorbiert und unterliegt einem First-Pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Karboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Filmtabletten beträgt ungefähr 33%. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan werden in einer Stunde und von seinem aktiven Metaboliten in 3–4 Stunden erreicht. Es gab klinisch keinen signifikanten Effekt auf das Profil der Plasmakonzentration von Losartan, wenn das Arzneimittel mit einer standardisierten Mahlzeit eingenommen wurde.

### Verteilung

#### Losartan

Losartan und sein aktiver Metabolit sind zu  $\geq 99\%$  an Plasmaproteine gebunden, primär an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter. Untersuchungen an Ratten deuten darauf hin, dass Losartan die Blut-Hirn-Schranke nur geringfügig, wenn überhaupt, passiert.

#### Hydrochlorothiazid

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



**HENNIG**
**Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg Filmtabletten**
Biotransformation**Losartan**

Etwa 14 % von intravenös oder oral verabreichtem Losartan werden zu dem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit <sup>14</sup>C-markiertem Losartan-Kalium 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 seinen aktiven Metaboliten festzustellen.

Neben dem aktiven Metaboliten werden auch inaktive Metaboliten gebildet, zwei größere Metabolite, die durch Hydroxylierung der Butyl-Seitenkette gebildet werden, und ein kleinerer Metabolit, einem N-2 Tetrazol-Glukuronid.

Elimination**Losartan**

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

Nach oraler Einnahme verlaufen die Plasmakonzentrationen von Losartan und dem aktiven Metaboliten polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 2 Stunden bzw. 6–9 Stunden. Während einmal täglicher Dosierung mit 100 mg akkumulieren weder Losartan noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma.

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

**Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid wird nicht verstoffwechselt, jedoch sehr schnell über die Nieren ausgeschieden. Für Plasmakonzentrationen, die mindestens 24 Stunden beobachtet wurden, konnten Halbwertszeiten, die zwischen 5,6 und 14,8 Stunden variierten, festgestellt werden. Mindestens 61 % der oral aufgenommenen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden.

Charakteristika bei Patienten**Losartan-Hydrochlorothiazid**

Bei älteren Hypertonikern sind die Plasmakonzentrationen von Losartan und dem aktiven Metaboliten und die Absorption von Hydrochlorothiazid nicht signifikant unterschiedlich von denen, die man bei jungen Hypertonikern findet.

**Losartan**

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer alkoholischer Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel von Losartan und dem aktiven Metaboliten nach oraler Gabe 5fach bzw.

1,7fach höher als bei jungen männlichen Probanden.

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Pharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potenzial der Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid wurde an Ratten und Hunden nach oraler Verabreichung über eine Dauer von bis zu 6 Monaten in chronischen Toxizitätsstudien untersucht. Die Veränderungen, die in diesen Studien mit der Kombination beobachtet wurden, waren hauptsächlich durch die Losartan-Komponente verursacht. Die Gabe der Losartan/Hydrochlorothiazid-Kombination verursachte eine Abnahme in den roten Blutzellparametern (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einen Anstieg von Harnstoff-N im Serum, eine Abnahme des Herzgewichts (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinale Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien). Es gab keinen Hinweis auf Teratogenität bei Ratten oder Kaninchen, die mit der Losartan/Hydrochlorothiazid-Kombination behandelt worden waren. Fetotoxizität bei Ratten, an einer leichten Zunahme überzähliger Rippen in der F<sub>1</sub>-Generation nachgewiesen, trat auf, wenn weibliche Tiere in der Phase vor und während der Gestation behandelt worden waren. Wie in Einzelstudien mit Losartan beobachtet, traten unerwünschte fetale und neonatale Effekte, einschließlich renaler Toxizität und Tod des Fetus, auf, wenn trächtige Ratten während der späten Gestation und/oder Laktation mit der Kombination Losartan/Hydrochlorothiazid behandelt worden waren.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten**

Filmtablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose,  
Lactose-Monohydrat,  
vorverkleisterte Maisstärke,  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
(Ph.Eur.),  
Magnesiumstearat (E572)

Film:

Hydroxypropylcellulose (E463),  
Hypromellose (6 mPa · s) (E464),  
Titandioxid (E171)

**Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg Filmtabletten**

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose,  
Lactose-Monohydrat,  
vorverkleisterte Maisstärke,  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
(Ph.Eur.),  
Magnesiumstearat (E572)

Film:

Hydroxypropylcellulose (E463),  
Hypromellose (6 mPa · s) (E464),  
Titandioxid (E171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Filmtabletten werden in PVC/PE/PVDC/Aluminiumblister geliefert.

Packungsgrößen: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 112 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung**

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG  
Liebigstraße 1–2  
65439 Flörsheim am Main  
Telefon: 0 61 45/5 08-0  
Telefax: 0 61 45/5 08-1 40  
E-Mail: info@hennig-am.de  
Internet: http://www.hennig-am.de

**8. Zulassungsnummern**

**Losartan Hennig® Plus 50 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
74130.00.00

**Losartan Hennig® Plus 100 mg/25 mg Filmtabletten**  
74131.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

03.08.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

12/2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt