Losartan/HCT MSD 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCT).
Jede Filmtablette enthält 63,13 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten.

Losartan/HCT MSD 50 mg/12,5 mg

Gelbe, ovale Filmtabletten mit der Beschriftung „717“ auf der einen und mit oder ohne Bruchrille auf der anderen Seite.
Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Filmtablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Losartan/HCT MSD 100 mg/25 mg

Hellgelbe, ovale Filmtabletten mit der Beschriftung „747“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Losartan/HCT MSD ist zur Behandlung von essentiellem Bluthochdruck indiziert bei Patienten, bei denen der Bluthochdruck mit Losartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Hypertonie

Losartan/HCT dient nicht zur Anfangsbehandlung, sondern ist für Patienten bestimmt, deren Bluthochdruck mit Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid alleine nicht entsprechend eingestellt werden kann.
Es wird empfohlen eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen (Losartan und Hydrochlorothiazid) vorzunehmen.
Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten mit unzureichender Blutdruckkontrolle eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.
Die übliche Erhaltungsdosis von Losartan/HCT MSD beträgt einmal täglich eine Filmtablette Losartan/HCT MSD 50 mg/12,5 mg (50 mg Losartan/12,5 mg HCT). Bei Patienten, die nicht ausreichend auf Losartan/HCT MSD 50 mg/12,5 mg ansprechen, kann die Dosis auf einmal täglich eine Filmtablette Losartan/HCT MSD 100 mg/25 mg (100 mg Losartan/25 mg HCT) erhöht werden. Die maximale Dosis ist eine Filmtablette Losartan/HCT MSD 100 mg/25 mg einmal täglich.
Im Allgemeinen tritt die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ein. Losartan/HCT MSD 100 mg/12,5 mg (100 mg Losartan/12,5 mg HCT) ist für Patienten geeignet, die bereits mit 100 mg Losartan behandelt wurden und die eine zusätzliche Kontrolle des Blutdrucks benötigen. Losartan/HCT MSD 100 mg/12,5 mg ist in Österreich nicht erhältlich.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialysepatienten

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

Anwendung bei Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Anwendung bei älteren Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist normalerweise nicht notwendig.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre)

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

Art der Anwendung

Losartan/HCT MSD kann mit anderen Antihypertonika angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).
Losartan/HCT MSD Filmtabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.
Losartan/HCT MSD kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Losartan, Sulfonamid-Derivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalziämie
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, Cholestase und obstruktive Erkrankungen der Gallenwege
- Therapierefraktäre Hyponatriämie

- Symptomatische Hyperurikämie/Gicht
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance <30ml/min)
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von Losartan/HCT MSD mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Losartan

Angioödem

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

Hypotonie und intravasaler Flüssigkeitsverlust

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

Störungen des Elektrolythaushalts

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

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln und kaliumhaltigem Salzersatz mit Losartan/HCT wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere ein Anstieg von Blut-Harnstoff und Serum-Kreatinin beobachtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Beendigung der Therapie reversibel sein. Losartan sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht eingesetzt werden.

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation.

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung

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

Herzinsuffizienz

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

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

Ethnische Unterschiede

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

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

Schwangerschaft

Eine Therapie mit AIIRA sollte während einer Schwangerschaft nicht eingeleitet werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sind auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen, es sei denn, dass die Fortführung einer AIIRA-Therapie als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die AIIRA-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

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

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

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

Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Elektrolyt-/Flüssigkeitsungleichgewicht

Wie bei jeder antihypertensiven Therapie kann es bei einigen Patienten zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen einer Störung des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts beobachtet werden, wie z. B. Flüssigkeitsverlust, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die bei zusätzlichem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Regelmäßige Bestimmungen der Elektrolyte im Serum sollten in angemessenen zeitlichen Abständen bei solchen Patienten durchgeführt werden. Bei heißem Wetter kann bei Patienten mit Ödemen eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.

Metabolische und endokrine Effekte

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

Thiazide können zu einer Erniedrigung der Kalziumausscheidung über den Urin und zu einer vorübergehenden geringen Erhöhung des Serum-Kalziums führen. Eine ausgeprägte Hyperkalziämie kann ein Hinweis auf eine unerkannte Nebenschilddrüsenüberfunktion sein.

Bevor Nebenschilddrüsenfunktionstests durchgeführt werden, sollten Thiazide abgesetzt werden.

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

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

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder einer progressiven Lebererkrankung sollten Thiazide mit Vorsicht angewendet werden, da sie eine intrahepatische Cholestase verursachen können und da kleine Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zum hepatischen Koma führen können.

Losartan/HCT MSD ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Sonstiges

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

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Losartan

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

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid) von Kalium- oder kaliumhalti-

gen Salzergänzungsmitteln, zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.
Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Natriumausscheidung beeinflussen, kann die Lithiumausscheidung reduziert werden. Deshalb sollte eine sorgfältige Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Lithiumsalzen mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten stattfinden.
Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und nicht steroidale Antirheumatika, NSAR; (d. h. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung und nicht-selektive NSAR) gleichzeitig angewendet werden, kann die antihypertensive Wirkung abgeschwächt werden. Besonders bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit NSAR zu einem erhöhtem Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums führen.
Diese Kombinationen sollten mit Vorsicht besonders bei älteren Patienten angewendet werden.
Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach sollte in Erwägung gezogen werden.
Bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion, die mit nicht steroidalen Antirheumatika einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, behandelt werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Veränderungen der Nierenfunktion sind im Allgemeinen reversibel.
Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).
Andere eine Hypotonie verursachende Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin:
Gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln, deren Haupt- oder Nebenwirkung die Blutdrucksenkung ist, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.
Hydrochlorothiazid
Bei gleichzeitiger Gabe der folgenden Arzneimittel mit Thiazid-Diuretika kann es zu Wechselwirkungen kommen:
Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva:
Eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.
Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin):
Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein. Metformin sollte aufgrund des Risikos einer Laktatazidose durch eine durch HCT verursachte mögliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
Andere antihypertensive Arzneimittel:
Additiver Effekt.
Colestyramin und Colestipolharze:
Bei gleichzeitiger Gabe von anionischen Austauscherharzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid gestört. Einzeldosen von entweder Colestyramin- oder Colestipolharzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85% bzw. 43%.
Kortikosteroide, ACTH:
Verstärkter Elektrolytverlust, vor allem Hypokaliämie.
Blutdrucksteigernde Amine (z. B. Adrenalin):
Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf blutdrucksteigernde Amine, aber nicht in einem Ausmaß, das deren Anwendung ausschließen würde.
Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin):
Mögliche Wirkungsverstärkung der Muskelrelaxanzien.
Lithium:
Diuretische Arzneimittel reduzieren die renale Clearance von Lithium und erhöhen dadurch stark das Risiko für eine Lithium-Toxizität; eine gleichzeitige Gabe wird nicht empfohlen.
Arzneimittel zur Behandlung der Gicht (Probenecid, Sulfinpyrazon, und Allopurinol):
Eine Dosisanpassung urikosurisch wirkender Arzneimittel kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid den Spiegel der Serum-Harnsäure anheben kann. Eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig sein. Die Koadministration von Thiaziden kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperidin):
Durch abnehmende gastrointestinale Motilität und Entleerungsrate des Magens wird die Bioverfügbarkeit der Diuretika vom Thiazid-Typ erhöht.
Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat):
Thiazide können die renale Exkretion von Zytostatika reduzieren und so deren myelosuppressive Effekte

verstärken.
Salizylate:
Bei hohen Dosen von Salizylaten kann Hydrochlorothiazid die toxischen Effekte der Salizylate auf das zentrale Nervensystem erhöhen.
Methyldopa:
Es gab vereinzelt Berichte über das Auftreten einer hämolytischen Anämie unter gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa.
Cyclosporin:
Gleichzeitige Anwendung mit Cyclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtähnlicher Komplikationen erhöhen.
Digitalisglykoside:
Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.
Arzneimittel, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden:
Regelmäßiges Überwachen des Serum-Kaliums und des EKGs wird bei Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) sowie mit den folgenden, Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) induzierenden Arzneimitteln (einschl. einiger Antiarrhythmika) empfohlen, da Hypokaliämie als prädisponierender Faktor für das Auftreten von Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) gilt:

- Klasse Ia Antiarrythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid).
- Klasse III Antiarrythmika (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, Diphemanil, Erythromycin bei intravenöser Anwendung, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin bei intravenöser Anwendung).

Kalziumsalze:
Thiaziddiuretika können die Serum-Kalzium-Spiegel aufgrund verminderter Exkretion erhöhen. Wenn Kalziumersatzmittel verordnet werden müssen, sollte der Serum-Kalzium-Spiegel überwacht und die Kalziumdosierung entsprechend angepasst werden.
Arzneimittel/Labor-Test-Wechselwirkungen:
Wegen ihrer Wirkung auf den Kalzium-Stoffwechsel können Thiazide Nebenschilddrüsenfunktionstests beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).
Carbamazepin:
Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische Überwachung und die Überwachung biologischer Funktionen ist erforderlich.
Jodhaltige Kontrastmittel:
Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydrierung besteht ein erhöhtes Risiko eines akuten Nierenversagens, besonders bei hohen Dosen des jodhaltigen Mittels.
Die Patienten sollten vor der Anwendung rehydriert werden.
Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH, stimulierende Laxanzien oder Glycyrrhizin (Bestandteil der Lakritze):
Hydrochlorothiazid kann die Störung des Elektrolythaushalts intensivieren, insbesondere eine Hypokaliämie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA):
Die Anwendung von AIIRA im 1. Trimenon der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRA im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Epidemiologische Daten bezüglich des teratogenen Risikos nach Behandlung mit einem ACE-Hemmer während des 1. Trimenon der Schwangerschaft sind bisher nicht schlüssig, jedoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da derzeit keine kontrollierten epidemiologischen Daten über das Risiko der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) vorhanden sind, ist nicht auszuschließen, dass bei dieser Arzneimittelklasse ähnliche Risiken existieren. Sofern die Fortführung einer Therapie mit AIIRAs nicht als unbedingt notwendig angesehen wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die AIIRA-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit AIIRA im 2. und 3. Trimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und zu toxischen Effekten beim Neugeborenen führt (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem 2. Trimenon einer Schwangerschaft zu einer AIIRA-Exposition gekommen sein, sollten Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels durchgeführt werden.
Neugeborene, deren Mütter AIIRA eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich einer Hypotonie überwacht werden (siehe 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 Trimenon. Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen sind unzureichend.
Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimenon zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Effekten wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos für ein verringertes Plasmavolumen und eine plazentare Hypoperfusion

darf bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präklampsie Hydrochlorothiazid ohne günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs nicht angewendet werden.
Hydrochlorothiazid darf nicht bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie verwendet werden, ausgenommen in jenen seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung angewendet werden kann.

Stillzeit

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA):

Da keine Informationen über die Anwendung von Losartan während der Stillzeit vorhanden sind, wird die Anwendung von Losartan nicht empfohlen und eine alternative Behandlung mit einem etablierten Sicherheitsprofil ist während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere während der Stillzeit von Neu- oder Frühgeborenen.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid geht in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen zu einer intensiven Diurese führen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Losartan HCT MSD in der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wird Losartan HCT MSD in der Stillzeit angewendet, sollten die Dosen so gering als möglich gehalten werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden entsprechend Systemorganklasse und Häufigkeit nach folgender Definition gruppiert:
Sehr häufig: ≥1/10,
Häufig: ≥1/100, <1/10,
Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100,
Selten: ≥1/10.000, <1/1.000,
Sehr selten: ≤1/10.000,
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
In klinischen Studien mit Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid wurden keine besonderen Nebenwirkungen für diese Arzneimittelkombination beobachtet. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren auf jene beschränkt, über die bereits unter Losartan-Kalium und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet wurden.
In kontrollierten klinischen Studien bei essentieller Hypertonie war Schwindel die einzige Nebenwirkung, die mit einer Inzidenz von 1% und mehr häufiger bei Patienten der Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid- Gruppe als der Placebo-Gruppe auftrat.

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

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	selten
Untersuchungen	Hyperkaliämie, Erhöhung der ALT	selten

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

Losartan

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

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Purpura Schoenlein- Henoch, Ekchymose, Hämolyse	gelegentlich

	Thrombozytopenie	nicht bekannt
Herzerkrankungen	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Sternalgie, Angina pectoris, AV-Block Grad II, zerebraler Insult, Myokardinfarkt, Palpitationen, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Sinusbradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern)	gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo, Tinnitus	gelegentlich
Augenerkrankungen	Verschwommensehen, Brennen/Stechen im Auge, Konjunktivitis, Verschlechterung der Sehschärfe	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie	häufig
	Verstopfung, Zahnschmerzen, Mundtrockenheit, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen	gelegentlich
	Pankreatitis	nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb	häufig
	Gesichtsödem, Ödeme, Fieber	gelegentlich
	Grippeartige Symptome, Unwohlsein	nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörungen	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem einschließlich Schwellung von Larynx und Glottis mit Atembeschwerden und/oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder Zunge; bei einigen dieser Patienten wurde bereits ein Angioödem im Zusammenhang mit der Anwendung anderer Arzneimittel, inkl. ACE- Hemmern, berichtet.	selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Gicht	gelegentlich
Skelettmuskulatur,- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Myalgie	häufig
	Schmerzen in den Armen, Gelenkschwellungen, Knieschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Schulterschmerzen, Steifigkeit, Arthralgie, Arthritis, Coxalgie,	gelegentlich

	Fibromyalgie, Muskelschwäche	
	Rhabdomyolyse	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	häufig
	Nervosität, Parästhesien, periphere Neuropathie, Tremor, Migräne, Synkope	gelegentlich
	Dysgeusie	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	häufig
	Angst, Angststörungen, Panikstörungen, Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen	gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen	häufig
	Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfektionen	gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	verminderte Libido, erektile Dysfunktion/Impotenz	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Erkrankungen der Nebenhöhlen	häufig
	Beschwerden im Rachenraum, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Epistaxis, Rhinitis, verstopfte Atemwege	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Dermatitis, trockene Haut, Erythem, Flush, Photosensitivität, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Schwitzen	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Vaskulitis	gelegentlich
	Dosisabhängige orthostatische Effekte	nicht bekannt
Untersuchungen	Hyperkaliämie, leichte Abnahme des Hämatokrit und Hämoglobins, Hypoglykämie	häufig
	Leichte Erhöhungen des Harnstoffs im Blut und des Serum-Kreatinin-Spiegels	gelegentlich

	Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin	sehr selten
	Hyponatriämie	nicht bekannt

Hydrochlorothiazid

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Purpura, Thrombozytopenie	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen	selten
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Anorexie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie	gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
Augenerkrankungen	Vorübergehendes Verschwommensehen, Xanthopsie	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Atemnotsyndrom einschließlich Pneumonitis und Lungenödem	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Sialoadenitis, Krämpfe, Magenirritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung	gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Photosensitivität, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse	gelegentlich
	Kutaner Lupus	nicht bekannt
Skelettmuskulatur,- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Glukosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schwindel	gelegentlich

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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5, 1200 Wien,
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Losartan
Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen beim Menschen vor. Wahrscheinliche Symptome sind Blutdruckabfall und Tachykardie; Bradykardie könnte durch parasympathische (vagale) Stimulation auftreten. Wenn ein symptomatischer Blutdruckabfall auftreten sollte, sollten unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.
Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.
Hydrochlorothiazid
Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind diejenigen, die durch einen Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochloridämie, Hyponatriämie) und eine Dehydrierung auf Grund von starker Diurese verursacht werden. Wurde zusätzlich Digitalis angewendet, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.
Der Anteil an Hydrochlorothiazid, der durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin II Antagonisten und Diuretika.
ATC-Code: C09DA01.
Losartan-Hydrochlorothiazid
Die Bestandteile von Losartan/HCT MSD wirken additiv antihypertensiv, die Blutdrucksenkung ist stärker als nach Gabe der Einzelbestandteile. Dieser Effekt scheint ein Ergebnis der komplementären Wirkung beider Bestandteile zu sein. Durch den diuretischen Effekt steigert Hydrochlorothiazid die Plasma-Renin-Aktivität, die Aldosteronsekretion sowie die Angiotensin-II-Spiegel und verringert das Serum-Kalium. Losartan blockiert alle physiologisch wichtigen Wirkungen von Angiotensin-II und durch Hemmung von Aldosteron könnte dies tendenziell zu einer Abschwächung des Kaliumverlusts in Verbindung mit dem Diuretikum führen.
Losartan besitzt nachweislich einen vorübergehenden leichten urikosurischen Effekt. Hydrochlorothiazid führt zu mäßigen Anstiegen der Harnsäure. Die Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid führt tendenziell zu einer Abschwächung der durch Diuretika induzierten Hyperurikämie.
Der antihypertensive Effekt von Losartan/HCT MSD bleibt für 24 Stunden erhalten. In klinischen Studien von mindestens einjähriger Dauer blieb die antihypertensive Wirkung bei fortlaufender Behandlung erhalten. Trotz deutlicher Senkung des Blutdrucks hatte Losartan/HCT MSD keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz. In klinischen Studien wurde nach einer 12-wöchigen Behandlung mit 50 mg Losartan/ 12,5 mg Hydrochlorothiazid eine Senkung der Werte am Ende des Dosierungsintervalls beim diastolischen Blutdruck im Sitzen um durchschnittlich bis zu 13,2 mmHg erreicht.
Losartan/HCT MSD reduziert effektiv den Blutdruck bei Männern und Frauen, bei Patienten mit schwarzer und nicht schwarzer Hautfarbe sowie bei jüngeren (<65 Jahre) und älteren (≥65 Jahre) Patienten und ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam.
Losartan
Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin II-Rezeptor(Typ AT_1)-Antagonist. Angiotensin II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin- Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin II bindet an den AT_1-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z. B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren, Herz), und ruft einige wichtige biologische Wirkungen hervor, einschließlich Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen.
Losartan blockiert selektiv den AT_1-Rezeptor. In vitro und in vivo hemmen Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung.
Eine agonistische Wirkung besitzt Losartan nicht, auch erfolgt keine Blockierung anderer Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation von Bedeutung sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung bradykininvermittelter unerwünschter Wirkungen.
Während der Gabe von Losartan führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninbildung zum Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Ein Anstieg der PRA führt zum Anstieg von Angiotensin II im Plasma. Trotz dieser Anstiege bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteron-Konzentration erhalten, was auf eine effektive Angiotensin II-Rezeptor-Blockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan sanken die PRA- und Angiotensin II-Werte binnen drei Tagen auf die Ausgangswerte.
Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine weit größere Affinität für den AT_1-Rezeptor als für den AT_2-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10- bis 40fach wirksamer auf Gewichtsbasis als Losartan.
In einer Studie, deren Design daraufhin abzielte, die Inzidenz von Husten bei Patienten unter Losartan mit der bei Patienten unter ACE-Hemmern zu vergleichen, wurde eine ähnliche Inzidenz von Husten bei Patienten unter Losartan oder Hydrochlorothiazid berichtet, die signifikant geringer war als die bei Patienten unter einem ACE-Hemmer. Insgesamt war darüber hinaus die Inzidenz von Spontanberichten über Husten in einer Meta-Analyse von 16 doppelblinden klinischen Studien mit 4131 Patienten bei den Patienten unter Los-

artan (3,1%) ähnlich wie bei den Patienten unter Placebo (2,6%) oder unter Hydrochlorothiazid (4,1%), wohingegen die Inzidenz unter ACE-Hemmern 8,8% betrug.
Bei nicht-diabetischen Bluthochdruck-Patienten mit Proteinurie reduzierte die Gabe von Losartan- Kalium signifikant die Proteinurie und die fraktionelle Ausscheidung von Albumin und IgG. Unter Losartan bleibt die glomeruläre Filtrationsrate erhalten und die Filtrationsfraktion reduziert. Losartan erniedrigt die Serum-Harnsäure (gewöhnlich <0,4 mg/dl) anhaltend auch unter Dauertherapie.
Losartan hat keine Wirkung auf die autonomen Reflexe und keinen anhaltenden Effekt auf Noradrenalin im Plasma.
Bei Patienten mit linksventrikulärer Herzinsuffizienz führten 25 mg und 50 mg Losartan zu positiven hämodynamischen und neurohormonalen Effekten. Diese zeichnen sich durch eine Erhöhung des Herzindex und einer Erniedrigung des pulmonalen arteriellen Verschlussdrucks, systemischen Gefäßwiderstands, mittleren systemischen arteriellen Drucks und Herzfrequenz sowie einer Erniedrigung der Aldosteron- bzw. Noradrenalinspiegel im Blutkreislauf aus.
Das Auftreten eines Blutdruckabfalls war bei diesen herzinsuffizienten Patienten dosisabhängig.

Hypertoniestudien

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie statistisch signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5 – 6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug etwa 70 – 80% des Effekts, der 5 – 6 Stunden nach der Gabe zu sehen war.
Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung zeigte Losartan keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz.
Losartan ist bei Männern ebenso wirksam wie bei Frauen, bei jüngeren Hypertonikern (unter 65 Jahren) ebenso wie bei älteren.

LIFE-Studie

Die Losartan-Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE) war eine randomisierte, dreifach-verblindete und aktiv-kontrollierte Studie mit 9193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie.
Die Patienten erhielten zu Beginn randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg einmal täglich. Wenn der Zielblutdruck (<140/90 mm Hg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertonika (nicht jedoch ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Betarezeptorenblocker) in beiden Gruppen zusätzlich gegeben, um das Ziel einer vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks in beiden Gruppen zu erreichen.
Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.
Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten, vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion um 13,0% (p=0,021, 95% Konfidenzintervall 0,77 – 0,98) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt. Dies war hauptsächlich auf die Senkung der Schlaganfallsrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan senkte das relative Risiko für einen Schlaganfall um 25% (p=0,001, 95% Konfidenzintervall 0,63 – 0,89) im Vergleich zu Atenolol. Die Rate der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin- II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease End-

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

Hydrochlorothiazid

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Losartan

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

Verteilung

Losartan

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

Hydrochlorothiazid

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

Biotransformation

Losartan

Etwa 14% von intravenös oder oral verabreichtem Losartan werden zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit ^{14}C-markiertem Losartan zeigten nach oraler und intravenöser Gabe, dass die Radioaktivität im Plasma vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zuzuschreiben ist. Bei etwa 1% der Probanden war eine geringe Konversion von Losartan in seinen aktiven Metaboliten festzustellen.

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

Elimination

Losartan

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

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

Die Ausscheidung von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt biliär und renal. Nach oraler Gabe von ^{14}C-markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35% der Radioaktivität im Urin und 58% in den Faezes gefunden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern schnell über die Niere ausgeschieden. Bei der Messung der Plasmaspiegel über mindestens 24 Stunden wurde beobachtet, dass die Plasma Halbwertszeit zwischen

5,6 und 14,8 Stunden schwankt. Mindestens 61% der oralen Dosis wird unverändert innerhalb 24 Stunden ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Losartan-Hydrochlorothiazid

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

Losartan

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Studien, einschließlich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potential einer Kombination von Losartan/Hydrochlorothiazid nach oraler Gabe wurde in Studien zur chronischen Toxizität mit bis zu sechsmonatiger Dauer bei Ratten und Hunden bewertet. Die in diesen Studien mit der Kombination beobachteten Veränderungen wurden hauptsächlich durch den Bestandteil Losartan bewirkt. Die Verabreichung der Losartan/Hydrochlorothiazid Kombination führte zu einer Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Serum, einer Abnahme im Herzgewicht (ohne histologischem Korrelat) und gastrointestinalen Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien).

Kein Hinweis auf Teratogenität ergab sich bei Ratten oder Kaninchen bei Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid. Bei Ratten wurde fetale Toxizität, erkennbar an einem leichten Anstieg überzähliger Rippen in der F_1-Generation, beobachtet, wenn weibliche Tiere vor und während der Gestation therapiert wurden. Wie auch in Studien mit Losartan allein festgestellt, kam es zu unerwünschten Wirkungen an Feten und Neonaten, wie renaler Toxizität oder Tod der Feten, wenn trächtigen Ratten während der späten Gestation und/ oder Laktation Losartan-Hydrochlorothiazid verabreicht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Losartan/HCT MSD 50 mg/12,5 mg, Losartan/HCT MSD 100 mg/25 mg:

Mikrokristalline Cellulose (E460),
Lactose-Monohydrat,
vorverkleisterte Maisstärke,
Magnesiumstearat (E572),
Hydroxypropylcellulose (E463),
Hypromellose (E464),
Losartan/HCT MSD 50 mg/12,5 mg enthält 4,24 mg (0,108 mEq) Kalium.
Losartan/HCT MSD 100 mg/25 mg enthält 8,48 mg (0,216 mEq) Kalium.
Losartan/HCT MSD 50 mg/12,5 mg und Losartan/HCT MSD 100 mg/25 mg enthalten auch Titandioxid (E171), Chinolingelb-Aluminiumsalz (E104) und Carnaubawachs (E903).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung: Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE Flasche: Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Losartan/HCT MSD 50 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet in Kartons mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Filmtabletten. HDPE Flaschen mit 100 Filmtabletten.

Losartan/HCT MSD 100 mg/25 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet in Kartons mit 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, oder 280 Filmtabletten. HDPE Flaschen mit 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Wien
E-Mail: msd-medizin@merck.com

8. Zulassungsnummer

1–28601

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. September 2009 / 30. Oktober 2013

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.