

Losarstad Comp

R_x F_f

STADA Nordic

Filmdragerad tablett 100 mg/25 mg
(Vita, ovala tabletter med brytskåra.)

Angiotensin II-antagonister och diuretika

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Hydroklortiazid

Losartan

ATC-kod:

C09DA01

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Losarstad Comp filmdragerad tablett 100 mg/12,5 mg, 100 mg/25 mg och 50 mg/12,5 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-02-03.

Indikationer

Losarstad Comp är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll med losartan eller hydroklortiazid i monoterapi.

Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen, sulfonamidderivat (som hydroklortiazid) eller mot något hjälpämne.
- terapieresistent hypokalemi eller hyperkalcemi
- kraftigt nedsatt leverfunktion; gallstas och gallvägsobstruktion
- refraktär hyponatremi
- symtomatisk hyperurikemi/gikt

- andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt "Varningar och försiktighet" och "Fertilitet, graviditet och amning")
- kraftigt nedsatt njurfunktion (dvs. kreatininclearance <30 ml/min)
- anuri
- Samtidig användning av Losartan Comp och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt "Interaktioner" och "Farmakodynamik").

Dosering

Dosering

Hypertoni

Losartan och hydroklortiazid ska inte användas som inledande behandling, utan hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll vid behandling med losartankalium eller hydroklortiazid i monoterapi.

Dostitrering med de individuella komponenterna (losartan och hydroklortiazid) rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll.

Vanlig underhållsdos av losartan/hydroklortiazid är en tablett på 50 mg/12,5 mg en gång dagligen. För de patienter som inte svarar tillräckligt på losartan/hydroklortiazid 50 mg/12,5 mg kan dosen ökas till en tablett på losartan/hydroklortiazid 100 mg/25 mg en gång dagligen. Den maximala dosen är en tablett losartan/hydroklortiazid 100 mg/25 mg en gång dagligen.

Blodtryckssänkande effekt uppnås vanligen inom 3 till 4 veckor efter påbörjad behandling.

Losartan/hydroklortiazid 100 mg/12,5 mg finns tillgängliga för de patienter som titrerats upp till 100 mg losartan och som behöver ytterligare blodtryckskontroll.

Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

Ingen initial dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (dvs. kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan/ hydroklortiazid tabletter rekommenderas inte till patienter som genomgår hemodialys. Losartan/hydroklortiazid tabletter ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (dvs. kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt Kontraindikationer).

Patienter med minskad blodvolym

Salt- och vätskebrist bör korrigeras före behandling med losartan/ hydroklortiazid -tabletter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Losartan/ hydroklortiazid är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

Användning till äldre

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

Pediatrisk population

Data på barn och ungdomar saknas. Losartan /hydroklortiazid bör därför inte ges till barn och ungdomar.

Administreringssätt

Oral användning.

Losarstad Comp tabletter ska sväljas hela (utan att tuggas) en gång dagligen tillsammans med ett glas vatten.

Losarstad Comp kan tas med eller utan föda.

Losartan/hydroklortiazid kan användas tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner och 5,1).

Varningar och försiktighet

Losartan

Angioödem

Patienter med angioödem i anamnesen (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) bör följas noggrant (se avsnitt Biverkningar).

Hypotoni vid elektrolyt-/vätskerubbningar

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller saltbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Losarstad Comp påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras (se avsnitt Dosering och Kontraindikationer).

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanliga hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och bör åtgärdas. Plasmakoncentrationer av kalium och kreatininclearance bör därför följas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance mellan 30-50 ml/min.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium tillsammans med losartan/hydroklortiazid rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetisk data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör Losarstad Comp användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losarstad Comp är därför kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Som en följd av att man hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har förändringar av njurfunktionen inklusive njursvikt rapporterats (framför allt hos patienter vars njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har öknings av urea i blodet och kreatinin i serum rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla vid utsättande av behandlingen. Losartan bör användas med försiktighet hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med Losarstad Comp rekommenderas därför inte.

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en överdriven blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom.

Hjärtsvikt

Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan nedsatt njurfunktion, finns det (som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet) en risk för allvarlig arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralisklaffstenos, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Etniska skillnader

Liksom för ACE-hämmare verkar losartan och andra angiotensinantagonister inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninnivå hos den svarta hypertensiva populationen.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonist anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, byta till alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonist avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hydroklortiazid

Hypotoni och salt-/vätskerubbning

Liksom med all blodtryckssänkande behandling, kan symtomatisk hypotoni uppträda hos vissa patienter. Patienter bör uppmärksammas för kliniska tecken på rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen t.ex. vätskebrist, hyponatremi, hypokloremisk alkalos, hypomagnesemi eller hypokalemi vilket kan förekomma under tillstötande diarré eller kräkningar. Regelbundna kontroller av serumelektrolyter bör utföras med lämpliga intervall hos dessa patienter. Hyponatremi kan förekomma hos ödematösa patienter i samband med väderlek med höga temperaturer.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesläkemedel inklusive insulin kan erfordras (se avsnitt Interaktioner). Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka intermittenta och lätt förhöjda kalciumvärden i serum. Tydlig hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyroidism. Tiazidbehandling bör sättas ut innan test avseende paratyroideafunction utförs.

Tiazider kan vara förenade med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden.

Tiazider kan hos vissa patienter framkalla hyperurikemi och/eller gikt. Då losartan minskar urinsyranivåerna, kan losartan i kombination med hydroklortiazid minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, då det kan orsaka intrahepatisk kolestas och då mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan framkalla leverkoma. Losarstad Comp är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt Biverkningar).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamid- eller sulfonamiderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedlet så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Övrigt

Hos patienter som behandlas med tiazider kan överkänslighetsreaktioner inträffa oavsett om anamnes på allergi eller bronkialastma finns. Försämring eller aktivering av lupus erytematosus (SLE) har rapporterats vid användning av tiazider.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar

efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Losarstad Comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte använda detta läkemedel (se avsnitt Innehåll).

Interaktioner

Losartan

Rifampicin och flukonazol har visats reducera nivåerna av aktiv metabolit. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner har inte utvärderats.

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II-systemet eller dess effekter, kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t.ex. spironolakton, triamteren och amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, medföra öknings av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig behandling rekommenderas inte.

Liksom för andra läkemedel som påverkar utsöndringen av natrium, kan utsöndringen av litium reduceras. Vid samtidig behandling med litiumsalt och angiotensin II-antagonister bör därför litiumnivån i serum följas noggrant.

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID (dvs. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister eller diuretika tillsammans med NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Hos vissa patienter med njurfunktionsnedsättning som behandlas med NSAID, inkluderande selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), kan samtidig behandling med angiotensin II-antagonister resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Substanter som inducerar hypotoni såsom tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: samtidig användning av dessa läkemedel som sänker blodtrycket, som huvudsaklig effekt eller biverkning, kan öka risken för hypotoni.

Hydroklortiazid

Följande läkemedel kan interagera med tiaziddiuretika om de ges samtidigt:

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva

Förstärkning av ortostatisk hypotoni kan uppträda.

Antidiabetika (perorala och insulin)

Behandling med en tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas. Metformin bör användas med försiktighet då det finns risk för att laktacidosis utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Additiv effekt.

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Enkeldoser av endera kolestyramin eller kolestipolhartser binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i gastrointestinaltrakten med upp till 85 % respektive 43 %.

Kortikosteroider, ACTH

Förstärker elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Pressoraminer (t.ex. adrenalin)

Svaret på pressoraminer kan eventuellt minska men inte tillräckligt för att förhindra deras användning.

Icke-polariserande muskelrelaxantia (t.ex. tubocurarin)

Svaret på muskelrelaxantia kan möjligen öka.

Litium

Diuretika minskar renalt clearance för litium och ökar risken för litiumtoxicitet; samtidig användning rekommenderas inte.

Läkemedel för behandling av gikt (t.ex. probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av urinsyra i serum. Höjd dos av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig användning av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden)

Kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel och potentiera deras myelosuppressiva effekt.

Salicylater

I fall av höga doser salicylater kan hydroklortiazid förstärka salicylaters toxiska effekt på det centrala nervsystemet.

Metyldopa

Enskilda fall av hemolytisk anemi har förekommit vid samtidig användning av hydroklortiazid och metyldopa.

Cyklosporin

Samtidig behandling med cyklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalisinducerade hjärtarytmier.

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden uppföljning av serumkalium och EKG rekommenderas när losartan/hydroklortiazid ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i kaliumnivån i serum (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel (inkluderar vissa antiarytmika) som kan leda till torsade de pointes (ventrikulär takykardi), där hypokalemi är en predisponerande faktor för torsade de pointes:

- klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).

Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka serumkalcium på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Läkemedel/laboratorietest interaktioner

På grund av dess effekter på kalciummetabolism kan tiazider interagera med paratyreoideafunktionstest (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Karbamazepin

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk uppföljning krävs.

Joderat kontrastmedel

I fall av diuretika-inducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid höga doser av joderat kontrastmedel. Patienten bör rehydreras innan behandling.

Amfotericin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH, laxativ eller glycyrrhizin (finns i lakrits)

Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi.

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Användning av Angiotensin II-antagonister rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 'Varningar och försiktighet'). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 'Kontraindikationer' och 'Varningar och försiktighet').

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonist avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 'Prekliniska uppgifter').

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 'Kontraindikationer' och 'Varningar och försiktighet').

Hydroklortiazid

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad, framför allt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid, kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa fetoplacentär perfusion och orsaka fetala och neonatala effekter såsom gulsot, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning, utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom vid sällsynta situationer då ingen annan alternativ behandling kan användas.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av losartan/hydroklortiazid under amning finns tillgänglig rekommenderas inte losartan/hydroklortiazid utan alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk hos människa. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures, kan hämma mjölkproduktionen. Användning av losartan/hydroklortiazid under amning rekommenderas inte. Om losartan/hydroklortiazid används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

Trafik

Inga studier på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts. Vid bilkörning (eller annat fordon), eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och sömnhet tillfälligt kan förekomma vid antihypertensiv behandling. Speciellt vid inledande behandling eller vid dosökning samt i kombination med alkohol.

Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande indelning:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)

Vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000$ till $\leq 1/100$)

Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta: ($\leq 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)

I kliniska studier med losartankalium och hydroklortiazid, har inga biverkningar som är specifika för kombinationen observerats. Biverkningar har varit begränsade till de som har rapporterats tidigare med losartankalium och/eller hydroklortiazid.

I kontrollerade kliniska studier på essentiell hypertoni, var yrsel den enda biverkningen som rapporterades som läkemedelsrelaterad och som förekom med en högre incidens än placebo hos $\geq 1\%$ hos patienter behandlade med losartan och hydroklortiazid.

Utöver dessa biverkningar har följande ytterligare biverkningar rapporterats efter godkännandet:

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit

Undersökningar

Sällsynta: hyperkalemi, stegring av S-ALAT

Biverkningar som har observerats med de enskilda komponenterna och vilka kan vara potentiella biverkningar med losartankalium/hydroklortiazid är följande:

Losartan

Följande biverkningar har rapporterats för losartan i kliniska studier och vid uppföljning efter godkännande:

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: anemi, Henoch-Schönleins purpura, ekkymos, hemolys

Ingen känd frekvens: trombocytopeni.

Immunsystemet

Sällsynta: överkänslighet: anafylaktisk reaktion, angioödem, inkluderande svullnad av larynx och glottis orsakande luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (vissa av patienterna som upplevde angioödem hade tidigare haft denna biverkning vid behandling med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare).

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: anorexi, gikt.

Psykiska störningar

Vanliga: insomni

Mindre vanliga: ångslan, ångestsyndrom, paniksyndrom, förvirring, depression, förändrat drömmönster, sömnstörningar, somnolens, nedsatt minnesförmåga.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel

Mindre vanliga: nervositet, parestesier, perifer neuropati, tremor, migrän, synkope

Ingen känd frekvens: dysgeusi.

Ögon

Mindre vanliga: dimsyn, brännande känsla i ögat, konjunktivit, minskad synskärpa.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: vertigo, tinnitus.

Hjärtat

Mindre vanliga: hypotoni, ortostatisk hypotoni, sternalgi, angina pectoris, AV-block grad II, cerebrovaskulär händelse, hjärtinfarkt, palpitationer, arytmier (förmaksflimmer, sinus bradykardi, takykardi, ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer).

Blodkärl

Mindre vanliga: vaskulit

Ingen känd frekvens: dosrelaterade ortostatiska effekter.

Andningsvägar bröstkorg och mediastinum

Vanliga: hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinuit, besvär med bihålorna

Mindre vanliga: svalgobehag, faryngit, laryngit, dyspné, bronkit, epistaxis, rinit, andnöd.

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärta, nausea, diarré, dyspepsi

Mindre vanliga: förstoppning, dentalsmärta, muntorrhet, flatulens, gastrit, kräkningar, förstoppning

Ingen känd frekvens: pankreatit.

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: onormal leverfunktion.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: alopeci, dermatit, torr hud, erytem, flush, fotosensibilitet, pruritus, utslag, urtikaria, svettningar.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelkramp, ryggvärk, smärta i ben, myalgi

Mindre vanliga: smärta i armar, ledsvullnad, smärta i knän, muskuloskeletal smärta, smärta i axel, stelhet, artralgi, artrit, koxalgi, fibromyalgi, muskelsvaghet

Ingen känd frekvens: rabdomyolys.

Njurar och urinvägar

Vanliga: nedsatt njurfunktion, njursvikt

Mindre vanliga: nokturi, frekventa urintömningar, urinvägsinfektion.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: minskad libido, erektil dysfunktion/impotens.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, trötthet, bröstsmärta

Mindre vanliga: ansiktsödem, ödem, feber

Ingen känd frekvens: influensaliknande symtom, sjukdomskänsla.

Undersökningar

Vanliga: hyperkalemi, liten reduktion av hematokrit och hemoglobin hypoglykemi

Mindre vanliga: liten ökning av S-urea och S-kreatinin
Mycket sällsynta: ökning av leverenzym och bilirubin
Ingen känd frekvens: hyponatremi.

Hydroklortiazid

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)

Ingen känd frekvens: Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer).

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni.

Immunsystemet

Sällsynta: anafylaktisk reaktion.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: anorexi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: insomnia.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: cefalalgi.

Ögon

Mindre vanliga: övergående dimsyn, xantopsi.

Ingen känd frekvens: choroidal effusion, akut trångvinkelglaukom

Blodkärl

Mindre vanliga: nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: respiratorisk distress inklusive pneumoni och lungödem.

Mycket sällsynta: akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: sialoadenit, spasmer, magirritation, nausea, kräkningar, diarré, förstoppning.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: ikterus (intrahepatisk gallstas), pankreatit.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: fotosensibilitet, urtikaria, toxisk epidermal nekrolys

Ingen känd frekvens: kutan lupus erythematosus.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelkramp.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: glukosuri, intestinal nefrit, nedsatt njurfunktion, njursvikt.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: feber, yrsel.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Ingen specificerad information om överdosering med Losarstad Comp finns tillgänglig. Överdoser

behandlas symtomatisk och stödjande. Behandling med Losarstad Comp bör avslutas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning om intaget nyligen gjorts samt korriger

ing av dehydrering, elektrolytrubbningar, leverkoma och hypotoni med sedvanliga metoder.

Losartan

Data avseende överdosering hos människa är begränsad. De troligaste tecknen på överdosering torde vara hypotoni och takykardi; bradykardi kan uppkomma från parasympatisk (vagal) stimulering. Om symtomatisk hypotoni skulle förekomma, bör stödjande behandling inledas.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

Hydroklorotiazid

De vanligaste tecknen och symtom som observerats är de som orsakats av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. Om digitalis administrerats samtidigt kan hypokalemin förstärka hjärtrytmrubbningar.

Det har inte fastslagits i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

Farmakodynamik

Losartan-Hydroklortiazid

Komponenterna i Losarstad Comp har visats ha en additiv effekt på blodtryckssänkningen dvs. sänker blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig. Denna effekt är troligen ett resultat av komplementära effekter av de båda komponenterna. Som ett resultat av dess diuretiska effekt ökar hydroklortiazid plasma-renin aktiviteten och aldosteron sekretionen, minskar S-kalium och ökar angiotensin II-nivåerna. Tillförsel av losartan hämmar alla patofysiologiskt relevanta effekter av angiotensin II och kan via hämning av aldosteron bidra till minskning av den kaliumförlust som är förenad med diuretika.

Losartan har visats ge en svag och övergående ökning av utsöndringen av urinsyra. Hydroklortiazid har visats ge en modest ökning av urinsyranivåerna. Kombinationen losartan/hydroklortiazid bidrar till att minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar. I kliniska studier som pågått under åtminstone ett år bibehölls den blodtryckssänkande effekten vid fortsatt behandling. Trots den signifikanta sänkningen av blodtrycket hade behandlingen med losartan/hydroklortiazid ingen kliniskt signifikant effekt på hjärtfrekvensen. I kliniska studier, efter 12 veckors behandling med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg, var dalvärdet för det diastoliska blodtrycket i sittande ställning reducerat med i genomsnitt upp till 13,2 mmHg.

Losartan/hydroklortiazid minskar blodtrycket effektivt hos män och kvinnor, svarta och icke-svarta och hos yngre (<65 år) och äldre (≥65 år) patienter och är effektiv vid alla svårighetsgrader av hypertoni.

Losartan

Losartan är en syntetiskt framställd peroral angiotensin II-receptor (typ AT_1) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primärt aktiva hormonet hos renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertoni. Angiotensin II binder till AT_1 receptorn i olika vävnader (t.ex. vaskulär glatt muskulatur, njure, njurar och hjärta) och framkallar en rad viktiga fysiologiska effekter, inkluderande vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation hos glatt muskulatur.

Losartan blockerar selektivt AT_1 -receptorn. *In vitro* och *in vivo* blockerar losartan och dess farmakologiskt aktiva karboxylsyrametabolit E-3174 alla fysiologiskt kända effekter av angiotensin II, oavsett ursprung eller syntesväg.

Losartan har ingen agonistaktivitet och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för hjärt-kärlfunktion. Losartan hämmar inte heller ACE (kinase II), det enzym som bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon ökning av oönskade bradykininmedierade effekter.

Under behandling med losartan resulterade avlägsnande av angiotensin IIs negativa återkoppling av reninfrisättning, i ökad plasma-renin aktivitet (PRA). Ökning av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa ökningsbibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II-receptorblockad. Efter utsättning av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivåer till dess utgångsvärden inom 3 dagar.

Både losartan och dess huvudsakliga aktiva metabolit har en större affinitet till AT_1 -receptorn än till AT_2 -receptorn. Den aktiva metaboliten är 10 till 40 gånger mer aktiv än losartan baserat på viktförhållandet.

I en studie specifikt utformad för att utvärdera förekomsten av hosta hos patienter som behandlades med losartan jämfört med patienter som behandlades med ACE-hämmare, var den rapporterade incidensen hos patienter som fick losartan eller hydroklortiazid likvärdig och signifikant mindre än hos patienter som fick ACE-hämmare. Utöver detta, i en total analys av 16 dubbel-blinda kliniska studier med 4 131 patienter, var incidensen av spontana rapporter på hosta hos patienter som behandlades med losartan likvärdig (3,1 %) jämfört med placebo (2,6 %) eller hydroklortiazid (4,1 %), men där incidensen med ACE-hämmare var 8,8 %.

Hos hypertensiva patienter utan diabetes med proteinuri, ger behandling med losartankalium en signifikant minskning av proteinuri, fraktionerad albuminutsöndring och IgG. Glomerulusfiltrationen bibehålls oförändrad medan filtrationsfraktionen minskar. Losartan ger vanligtvis minskade urinsyranivåer i serum (vanligen $<24 \mu\text{mol/l}$ ($<0,4 \text{ mg/dl}$)) vilket kvarstår vid kronisk behandling.

Losartan har inga effekter på autonoma reflexer och ingen kvarstående effekt på noradrenalin i plasma.

Hos patienter med vänsterkammarhypertrofi gav losartandoser på 25 mg och 50 mg positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter karakteriserade av en hjärtindexökning och sänkningar av pulmonaliskapillär-inklinningstrycket, systemisk kärlresistens, genomsnittligt systemiskt artärblodtryck och hjärtfrekvens samt en minskning av cirkulerande aldosteron och noradrenalinivåer. Förekomsten av hypotoni var dosrelaterad hos dessa hjärtsviktpatienter.

Hypertonistudier

I kontrollerade kliniska studier har behandling med losartan en gång dagligen hos patienter med lätt till måttlig essentiell hypertoni visat statistiskt signifikanta sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätningar av blodtrycket 24 timmar efter dosering jämfört med 5-6 timmar efter dosering visade blodtryckssänkning över 24 timmar; den naturliga dygnsrytmen bibehölls. Blodtryckssänkning vid slutet av dosintervallet var 70-80% av den effekt som sågs 5-6 timmar efter dosering.

Utsättning av losartanbehandling hos hypertensiva patienter ledde inte till en hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension"). Trots markanta sänkningar av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydelsefulla effekter på hjärtfrekvensen.

Effekten av losartan är likvärdig hos män och kvinnor samt hos yngre (under 65 års ålder) och äldre hypertensiva patienter.

LIFE studien

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomiserad, trippel-blind studie med aktiv kontroll, hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammarhypertrofi. Patienter randomiserades till losartan 50 mg en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket ($<140/90 \text{ mmHg}$) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan- eller atenololdosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller β -blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målblodtryck.

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet mätt som en minskning av den kombinerade incidensen av dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant till likvärdiga nivåer i de båda grupperna. Behandling med losartan resulterade i en riskreduktion på 13,0 % ($p=0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77 - 0,98) jämfört med atenololbehandling hos patienter med det sammansatta effektmåttet. Resultatet berodde huvudsakligen på en signifikant reduktion av strokeincidensen. Behandling med losartan gav en riskreduktion för stroke med 25 % jämfört med atenololbehandling ($p=0,001$, 95 % konfidensintervall 0,63 - 0,89). Antal fall av död i hjärt-kärlsjukdom och hjärtinfarkt skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är inte helt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasma-reninaktivitet och ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat S-kalium. Renin-aldosteron-effekten medieras av angiotensin II, vilket innebär att samtidig administrering av en angiotensin II-receptorantagonist tenderar att motverka tiazidmedierad sänkning av kaliumnivån i plasma.

Efter peroralt intag börjar den diuretiska effekten inom 2 timmar, når sitt högsta värde inom 4 timmar och kvarstår under cirka 6 till 12 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik

Absorbtion

Losartan

Efter peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår första passage-metabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och andra inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgängligheten för losartan tabletter är cirka 33 %. Maximal plasmakoncentration av losartan och dess aktiva metabolit uppnås inom cirka en respektive 3-4 timmar. Man såg ingen kliniskt signifikant effekt på plasmakoncentrationen av losartan vid administrering tillsammans med en standardiserad måltid.

Distribution

Losartan

≥99 % av såväl losartan som dess aktiva metabolit binds till plasmaprotein, huvudsakligen albumin. Distributionsvolymen av losartan är 34 liter. Studier på råttor tyder på att losartan passerar blod-hjärnbarriären dåligt, om något alls.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid passerar över placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären samt utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Losartan

Cirka 14 % av given intravenös eller peroral dos losartan omvandlas till den aktiva metaboliten.

Efter intravenös eller peroral tillförsel av radioaktivt märkt (^{14}C) losartankalium, hör cirkulerande radioaktivitet i plasma huvudsakligen från losartan och dess aktiva metabolit. Minimal omvandling av losartan till dess aktiva metabolit sågs hos cirka 1 % av de studerade individerna.

Utöver den aktiva metaboliten, bildas också inaktiva metaboliter, inkluderande två huvudsakliga metaboliter som bildas genom hydroxylering av butyl-sidokedjan och en mindre förekommande metabolit, en N-2 tetrazolglukuronid.

Eliminering

Losartan

Plasma clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 600 ml/min respektive 50 ml/min.

Renalt clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 74 ml/min respektive 26 ml/min.

Cirka 4 % av en peroral dos utsöndras oförändrad i urinen och cirka 6 % utsöndras som aktiv metabolit i urinen. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering med losartankalium upp till 200 mg.

Efter peroral administrering avklingar plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit multiexponentiellt med en terminal halveringstid på cirka 2 respektive 6-9 timmar. Vid dosering 100 mg dagligen ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Utsöndringen av losartan och dess metaboliter via både urinen och gallan bidrar till elimineringen. Efter tillförsel av en peroral dos av radioaktivt märkt (^{14}C) losartan i människa, återfinns cirka 35 % av radioaktiviteten i urinen och 58 % i feces.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte men elimineras snabbt via njurarna. När man följt plasmanivåer under minst 24 timmar, har man sett att plasmahalveringstiden har varierat mellan 5,6 till 14,8 timmar. Minst 61 % av den perorala dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar.

Speciella patientgrupper

Losartan-Hydroklortiazid

Plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit och absorptionen av hydroklortiazid skiljer sig inte signifikant mellan äldre och yngre patienter med hypertoni.

Losartan

Hos patienter med mild till måttlig alkoholinducerad levercirros var plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga frivilliga män.

Farmakokinetikstudier visade att AUC för losartan hos japanska och hos icke-japanska friska manliga försökspersoner inte skiljer sig åt. Emellertid verkar det som AUC för karboxylsyrametaboliten (E-3174) skiljer sig mellan de två grupperna med en ungefärlig 1,5-faldig högre exponering hos japanska försökspersoner än hos icke-japanska försökspersoner. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är inte känd.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Den toxiska potentialen för kombinationen losartan/hydroklortiazid utvärderades i toxicitetsstudier med upp till 6 månaders kronisk behandling i råttor och hund efter oral administrering. De observerade effekterna i dessa studier med kombinationen kom huvudsakligen från losartan komponenten. Administrering av kombinationen losartan/hydroklortiazid inducerade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S urea-N, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner, sår, erosion, blödningar i magsäckslimhinnan). Man såg inga tecken på teratogenicitet hos råttor eller kanin som behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid. Reproduktionstoxicitet hos råttor, visad genom en lätt ökad förekomst av övertaliga revben hos F₁ avkomman, observerades när honråttor behandlades före och under dräktigheten. Liksom observerad i andra studier med losartan i monoterapi, förekom allvarliga fetala- och neonatala effekter, inkluderande renal toxicitet och fosterdöd, när dräktiga råttor behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid under sen dräktighet och/eller laktation.

Innehåll

Losarstad Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 50 mg losartankalium motsvarande 45,76 mg losartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hiälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 115,80 mg laktosmonohydrat.

Losarstad Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartankalium motsvarande 91,52 mg losartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hiälpämne med känd effekt:

1 tablett innehåller 231,60 mg laktosmonohydrat.

Losarstad Comp 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 100 mg losartankalium motsvarande 91,52 mg losartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 231,60 mg laktosmonohydrat.

Fullständig förteckning över hjälpämnen:

Varje tablett innehåller följande inaktiva substanser:

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin

Pregelatiniserad majsstärkelse

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Losarstad Comp tabletter ska sväljas hela (utan att tuggas)

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 100 mg/12,5 mg Vita, ovala, bikonvexa tabletter

30 tablett(er) blister, 203:15, F

100 tablett(er) blister, 252:83, F

Filmdragerad tablett 100 mg/25 mg Vita, ovala tabletter med brytskåra.

28 tablett(er) blister (fri prissättning), EF

98 tablett(er) blister, 181:42, F

Filmdragerad tablett 50 mg/12,5 mg Vita, runda tabletter

98 tablett(er) blister, 133:67, F

