

Datum: 21. Oktober 2015
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258
E-Mail: pv-implemetation@ages.at
Unser Zeichen: 16c-151014-00131-A-PHV
Ihr Zeichen:

PHV issue: Wirkstoffkombination Losartan / Hydrochlorothiazid

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: NL/H/PSUR/0057/001 und NL/H/PSUR/0057/002) kommt es zu der Empfehlung, folgende Ergänzungen in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Arzneispezialitäten mit der Wirkstoffkombination Losartan / Hydrochlorothiazid aufzunehmen.

Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

...

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialysepatienten:

Losartan/Hydrochlorothiazid Tabletten sind nicht für Patienten unter Hämodialyse empfohlen. Losartan/HCT Tabletten 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 eingeschränkter Leberfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Losartan, Sulfonamid-Derivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalzämie
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, Cholestase und obstruktive Erkrankungen der Gallenwege
- Therapierefraktäre Hyponatriämie
- Symptomatische Hyperurikämie/Gicht
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Anurie
- Die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Losartan

Angioödem

Patienten mit einem Angioödem (Schwellung von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) in der Vorgeschichte 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 müssen vor der Gabe von <Produkt> 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 muss. Deshalb sind die Serum-Kaliumspiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig zu überwachen; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30–50 ml/min sind engmaschig zu überwachen.

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, ist Losartan bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte mit Vorsicht einzusetzen. Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit Losartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung. Daher ist <Produkt> 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 ist bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht einzusetzen.

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 <Produkt>nicht empfohlen.

Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung

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

Herzinsuffizienz

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

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

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

Ethnische Unterschiede

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

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

Schwangerschaft

Eine Therapie mit AIIIRA soll 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 AIIIRA-Therapie als unbedingt erforderlich erachtet wird.

Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, muss die AIIIRA-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, soll 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, darf dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

Die Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten dürfen 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 sind hinsichtlich klinischer Anzeichen eines Flüssigkeits- oder Elektrolytverschiebungen zu beobachten, wie z. B. Flüssigkeitsverlust, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die bei zusätzlichem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Regelmäßige Bestimmungen der Elektrolyte im Serum sind in angemessenen zeitlichen Abständen bei solchen Patienten durchzuführen. Bei heißem Wetter kann bei Patienten mit Ödemen eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.

Metabolische und endokrine Effekte

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

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

Bevor Nebenschilddrüsenfunktionstests durchgeführt werden, sollen 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 sind Thiazide mit Vorsicht anzuwenden, da sie eine intrahepatische Cholestase verursachen können und da kleine Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zum hepatischen Koma führen können. <Produkt> 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.

.....

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Losartan

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

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid), von Kalium- oder kaliumhaltigen Salzergänzungsmitteln zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Natriumausscheidung beeinflussen, kann die Lithiumausscheidung reduziert werden. Deshalb soll 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 Diuretika oder 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 ist besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Die Patienten sollen ausreichend hydriert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach soll in Erwägung gezogen werden.

Diese Veränderungen der Nierenfunktion sind im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel.

Eine duale Blockade (z. B. durch Kombination eines ACE-Hemmers oder Aliskiren mit einem) soll auf individuell definierte Fälle begrenzt werden; dabei ist eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks, der Nierenfunktion und der Elektrolyte erforderlich. 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) einhergeht. Wenden Sie Losartan nicht gleichzeitig mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) an (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 ist aufgrund des Risikos einer Laktatazidose durch eine durch HCT verursachte mögliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden.

Andere antihypertensive Arzneimittel:

Additiver Effekt.

Colestyramin und Colestipolharze:

Bei gleichzeitiger Gabe von anionischen Austauschharzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid gestört. Einzeldosen von entweder Colestyramin- oder Colestipolharzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 % bzw. 43 %.

Kortikosteroide, ACTH:

Verstärkter Elektrolytverlust, vor allem Hypokaliämie.

Blutdrucksteigernde Amine (z. B. Adrenalin):

Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf blutdrucksteigernde Amine, aber nicht in einem Ausmaß, das deren Anwendung ausschließen würde.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin):

Mögliche Wirkungsverstärkung der Muskelrelaxanzien.

Lithium:

Diuretische Arzneimittel reduzieren die renale Clearance von Lithium und erhöhen dadurch stark das Risiko für eine Lithium-Toxizität; eine gleichzeitige Gabe wird nicht empfohlen.

Arzneimittel zur Behandlung der Gicht (Probenecid, 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:

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

Methyldopa:

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

Cyclosporin:

Gleichzeitige Anwendung mit Cyclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtähnlicher Komplikationen erhöhen.

Digitalisglykoside:

Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Arzneimittel, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden:

Regelmäßiges Überwachen des Serum-Kaliums und des EKGs wird bei Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), sowie mit den folgenden, 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 Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid).
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid).
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol).
- Andere (z. B. Bepiridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin bei intravenöser Anwendung, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin bei intravenöser Anwendung).

Calciumsalze:

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

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

Arzneimittel/Labor-Test-Wechselwirkungen:

Wegen ihrer Wirkung auf den Calcium-Stoffwechsel können Thiazide Nebenschilddrüsenfunktionstests beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Carbamazepin:

Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische Überwachung und die Überwachung der biologischen 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 müssen 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 Fortsetzung der Behandlung mit dem AIIRA 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, soll die AIIRA-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, ist eine alternative Therapie einzuleiten.

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, sind Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels durchzuführen. Neugeborene, deren Mütter AIIRA eingenommen haben, müssen engmaschig hinsichtlich einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid:

Es liegen nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft vor insbesondere während des ersten Trimenon.

Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom 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 Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenie kommen.

Aufgrund des Risikos für ein verringertes Plasmavolumen und eine plazentare Hypoperfusion ohne günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs darf Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie 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 der Kombination von Losartan und Hydrochlorothiazid während der Stillzeit vorhanden sind, wird die Anwendung von <Produkt> 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 <Produkt> in der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wird <Produkt> in der Stillzeit angewendet, sollen 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:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt*:	Häufigkeit aufgrund 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 essenzieller Hypertonie war Schwindel die einzige Nebenwirkung, die mit einer Inzidenz von 1 % und mehr häufiger bei Patienten der Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid-Gruppe als der Placebo-Gruppe auftrat.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:	Hepatitis
---------	-----------

Untersuchungen

Selten:	Hyperkaliämie, Erhöhung der ALT
---------	---------------------------------

Losartan

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:	Anämie, Purpura Schoenlein-Henoch, Ekchymose, Hämolyse
Nicht bekannt:	Thrombozytopenie



Erkrankungen des Immunsystems

Selten:	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.
---------	--

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich:	Anorexie, Gicht
---------------	-----------------

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig:	Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Angst, Angststörungen, Panikstörungen, Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Augenerkrankungen:

Gelegentlich:	Verschwommensehen, Brennen/Stechen im Auge, Konjunktivitis, Verschlechterung der Sehschärfe
---------------	---

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich:	Vertigo, Tinnitus
---------------	-------------------

Herzerkrankungen

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



Tachykardie, Kammerflimmern)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich:	Vaskulitis
Nicht bekannt:	Dosisabhängige orthostatische Effekte

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:	Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Erkrankungen der Nebenhöhlen
Gelegentlich:	Beschwerden im Rachenraum, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Epistaxis, Rhinitis, verstopfte Atemwege

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie
Gelegentlich:	Verstopfung, Zahnschmerzen, Mundtrockenheit, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen
Nicht bekannt:	Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt:	Leberfunktionsstörungen
----------------	-------------------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Myalgie
Gelegentlich:	Schmerzen in den Armen, Gelenkschwellungen, Knieschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Schulterschmerzen, Steifigkeit, Arthralgie, Arthritis, Coxalgie, Fibromyalgie, Muskelschwäche
Nicht bekannt:	Rhabdomyolyse



Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Häufig:	Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen
Gelegentlich:	Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfektionen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:	Verminderte Libido, erektile Dysfunktion/Impotenz
---------------	---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Asthenie, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb
Gelegentlich:	Gesichtsödem, Fieber
Nicht bekannt:	Grippeartige Symptome, Unwohlsein

Untersuchungen:

Häufig:	Hyperkaliämie, leichte Abnahme des Hämatokrit und Hämoglobins, Hypoglykämie
Gelegentlich:	Leichte Erhöhungen des Harnstoffs im Blut und des Serum-Kreatinin-Spiegels
Sehr selten:	Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin
Nicht bekannt:	Hyponatriämie

Hydrochlorothiazid

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:	Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Leukozytopenie, Purpura, Thrombozytopenie
---------------	--

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:	Anaphylaktische Reaktionen
---------	----------------------------

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich:	Anorexie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie
---------------	---



Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Vorübergehendes Verschwommensehen, Xanthopsie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Atemnotsyndrom einschließlich Pneumonitis und Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Sialoadenitis, Krämpfe, Magenirritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Photosensibilität, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse

Nicht bekannt: Kutaner Lupus erythematodes

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe



Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:	Glukosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen
---------------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich:	Fieber, Schwindel
---------------	-------------------

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosis mit <Produkt> vor. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Therapie mit <Produkt> 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; eine Bradykardie kann durch parasymphatische (vagale) Stimulation auftreten. Wenn ein symptomatischer Blutdruckabfall auftreten sollte, sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

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.

* Ist eine Häufigkeit bekannt oder kann sie errechnet werden so ist diese zu verwenden.

Bei der Implementierung dieser sicherheitsrelevanten Informationen sollten gemäß SmPC Guideline die Abschnitte 4.4, 4.5, 4.6 und 4.8 nicht nach Einzelwirkstoffen getrennt werden.

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.