

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Losartan AB 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Co-Losartan AB 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Co-Losartan AB 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:

Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan, gelijk aan 45,76 mg losartan en 12,5 mg hydrochlorothiazide.
Hulpstof: 70,31 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.

Co-Losartan AB 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten:

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan, gelijk aan 91,52 mg losartan en 25 mg hydrochlorothiazide.
Hulpstof: 140,61 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Co-Losartan AB 50 mg/12,5 mg: ronde, geelkleurige, filmomhulde tablet (diameter 8,1 mm).
Co-Losartan AB 100 mg/25 mg: ronde, geelkleurige, filmomhulde tablet (diameter 10,7 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Co-Losartan AB 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:

Voor behandeling van essentiële hypertensie (verhoogde bloeddruk), bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende kan geregeld worden door een behandeling met alleen hydrochlorothiazide of alleen losartan.

Co-Losartan AB 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten:

Voor behandeling van essentiële hypertensie (verhoogde bloeddruk), bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende kan geregeld worden door een behandeling met losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg, eenmaal per dag.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

Co-Losartan AB 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:

Indien mogelijk, wordt een gescheiden inname van de individuele componenten (namelijk losartan en hydrochlorothiazide) aanbevolen.

Indien klinisch aangewezen, mag er direct omgeschakeld worden van een therapie - met alleen 50 mg losartan of alleen 12,5 mg hydrochlorothiazide - naar een vaste combinatie van beide bij patiënten van wie de bloeddruk anders niet goed kan geregeld worden.

De gebruikelijke onderhoudsdosis, is eenmaal daags één tablet Co-losartan AB (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg). Voor patiënten die onvoldoende reageren op Co-losartan AB 50 mg/12,5 mg kan de dosering worden verhoogd tot één tablet Co-losartan AB 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) eenmaal daags. De maximale dosis is één tablet Co-losartan 100 mg/25 mg eenmaal daags. In het algemeen wordt het antihypertensieve effect bereikt binnen drie tot vier weken na aanvang van de therapie. Co-losartan 100/12,5 (losartan 100 mg/ HCTZ 12,5 mg) is beschikbaar voor patiënten die getitreerd zijn tot 100 mg Losartan en die extra bloeddrukcontrole nodig hebben.

Speciale populaties

Gebruik bij ouderen:

Doseringsaanpassing is bij ouderen meestal niet nodig.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten:

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring 30-50 ml/min) is geen initiële doseringsaanpassing nodig. Losartan kalium en hydrochloorthiazide tabletten worden niet aanbevolen voor hemodialysepatiënten. Losartan/HCTZ-tabletten mogen niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring ≤ 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie:

Losartan/HCTZ mag niet worden gebruikt bij patiënten die lijden aan intravasculaire volumedepletie (bijv. patiënten die behandeld worden met hoge doses diuretica).

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis:

Losartan/HCTZ is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar):

Er is geen ervaring met kinderen en adolescenten. Daarom mag losartan/hydrochloorthiazide niet aan kinderen en adolescenten worden toegediend.

Wijze van toediening

Losartan kalium/hydrochloorthiazide kan samen met andere antihypertensiva worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

De tabletten moeten worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een glas water). Kaliumlosartan/hydrochlorothiazide kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor losartan, sulfonamidederivaten (zoals hydrochlorothiazide) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Therapieresistente hypokaliëmie of hypercalciëmie.
- Ernstige leverfunctiestoornis; cholestase en aandoeningen met galstuwning.
- Refractaire hyponatriëmie.
- Symptomatische hyperurikemie/jicht.
- 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring < 30 ml/min).
- Anurie.
- Gelijktijdig gebruik van Co-Losartan met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 mL/min/1.73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Losartan

Angio-oedeem

Patiënten bij wie in het verleden angio-oedeem is opgetreden (zwellings van het gelaat, lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Hypotensie en intravasculaire volumedepletie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan optreden bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie als gevolg van krachtige diuretische therapie, zoutbeperkt dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen moeten voor toediening van kaliumlosartan en hydrochlorothiazide tabletten worden gecorrigeerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Gestoorte elektrolytenhuishouding

Een gestoorde elektrolytenhuishouding komt vaak voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met of zonder diabetes, en moet behandeld worden. Daarom moeten de plasmaconcentraties van het kalium en de creatinineklaring zorgvuldig worden gecontroleerd; met name patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijv. trimethoprim bevattende producten) en met losartan/ hydrochlorothiazide wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornis

Op grond van farmacokinetische gegevens die wijzen op een sterk verhoogde plasmaconcentratie losartan bij cirrotische patiënten, moet kaliumlosartan en hydrochlorothiazide bij patiënten met een voorgeschiedenis van een lichte tot matige leverfunctiestoornis voorzichtig worden toegepast. Er is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis geen therapeutische ervaring met losartan, daarom is kaliumlosartan en hydrochlorothiazide tabletten gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensinesysteem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie gemeld (met name bij patiënten bij wie de nierfunctie afhangt van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, zoals die met ernstige hartinsufficiëntie of eerder bestaande nierdysfunctie).

Net als met andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden zijn er ook verhogingen in het bloedureum en serumcreatinine gemeld bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enkele nier; deze veranderingen in nierfunctie kunnen na stopzetting van de therapie reversibel blijken. Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enkele nier moet losartan met voorzichtigheid worden toegepast.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren over het algemeen niet op bloeddrukverlagende middelen die door remming van het renine-angiotensinesysteem werken. Daarom wordt gebruik van kaliumlosartan en hydrochlorothiazide tabletten niet aanbevolen.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er zijn gegevens dat gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptor blokkers of aliskiren het risico verhogen op hypertensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (inclusief nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptor blokkers of aliskiren is daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Indien dubbele blokkade absoluut nodig wordt geacht, dient dit alleen te gebeuren onder strikte supervisie door de specialist door middel van monitoring van de nierfunctie, elektrolyten en

bloeddruk. ACE-remmers en angiotensine-II-receptor blokkers dienen niet te worden gebruikt door patiënten met diabetische nefropathie.

Coronaire hartziekte en cerebrovasculaire ziekte

Net als met alle antihypertensiva kan een extreme bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekte tot myocardinfarct of beroerte leiden.

Hartfalen

Bij patiënten met hartfalen, met of zonder nierfunctiestoornis, is er – net als met andere middelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken – een risico op ernstige arteriele hypotensie, en (vaak acute) nierfunctiestoornis.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere vasodilatoren moet in het bijzonder voorzichtigheid worden betracht bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Etnische verschillen

Zoals is waargenomen met angiotensineconversie-enzymremmers, verlagen losartan en de andere angiotensineantagonisten de bloeddruk bij negroïde mensen kennelijk minder effectief dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap

Een behandeling met AIIRA's mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een voortzetting van de behandeling met AIIRA's als essentieel wordt ingeschat, zou er, in het geval van patiënten die zwanger wensen te worden, omgeschakeld moeten worden naar alternatieve behandelingen van verhoogde bloeddruk, waarvan de veiligheid in geval van zwangerschap wel degelijk (al) aangetoond is. Wanneer vastgesteld is dat u zwanger bent, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet, en, indien wenselijk, moet er een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hydrochlorothiazide

Hypotensie en gestoorde elektrolyten/vochthuishouding

Net als met alle antihypertensieve therapie kan bij sommige patiënten symptomatische hypotensie optreden. Patiënten moeten worden geobserveerd op klinische tekenen van een gestoorde vocht- of elektrolytenhuishouding, bijv. volumedepletie, hyponatriemie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiemie of hypokaliemie, wat bij intercurrente diarree en braken kan voorkomen. Bij dergelijke patiënten moeten de serumelektrolyten met passende intervallen worden bepaald. Bij oedemateuze patiënten kan bij warm weer hyponatriemie door verdunning optreden.

Metabolische en endocriene effecten

Een behandeling met thiazide kan mogelijk de tolerantie voor glucose verstoren. Het kan nodig zijn om de dosering van antidiabetische middelen, waaronder insuline, aan te passen (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan latent diabetes mellitus zichtbaar worden.

Thiaziden kunnen calciumexcretie in de urine verlagen en kunnen intermitterende en geringe verhogingen van het serumcalcium veroorzaken. Sterke hypercalciemie kan wijzen op verborgen hyperparathyroidie. Voordat de functie van de bijnier wordt onderzocht, moet de thiazide worden stopgezet.

Verhogingen van de waarden voor cholesterol en triglyceriden kunnen zijn gekoppeld aan een diureticumbehandeling met thiazide.

Behandeling met thiaziden kan bij bepaalde patiënten hyperurikemie en/of jicht uitlokken. Omdat losartan het urinezuur verlaagt, zwakt losartan in combinatie met hydrochlorothiazide de door het diureticum geïnduceerde hyperurikemie af.

Leverfunctiestoornis

Thiaziden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of progressief leverlijden, omdat dit intrahepatische cholestase kan veroorzaken, en omdat geringe veranderingen in de vocht- en elektrolytenhuishouding hepatische coma kunnen veroorzaken.

Kaliumlosartan en hydrochlorothiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moeten worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer het acuut ontstaan van een verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en deze treden meestal op binnen enkele uren tot weken na initiatie van het geneesmiddelgebruik. Onbehandelde acute afgesloten kamerhoekglaucoom kan leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met de inname van het hydrochlorothiazide. Prompte medische of chirurgische behandeling kan overwogen worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acute afgesloten kamerhoekglaucoom kunnen een geschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn.

Acute ademhalings toxiciteit

Zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder acuut ademnoodsyndroom (ARDS) zijn gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich meestal binnen enkele minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij het begin zijn de symptomen dyspneu, koorts, longverslechtering en hypotensie. Indien de diagnose ARDS wordt vermoed, moet <uitgevonden naam> worden ingetrokken en moet een passende behandeling worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten die eerder ARDS hebben gehad na inname van hydrochloorthiazide.

Overige

Bij patiënten die thiaziden krijgen kunnen overgevoeligheidsreacties optreden met of zonder voorgeschiedenis van allergie of asthma bronchiale. Bij gebruik van thiaziden is exacerbatie of activatie van systemische lupus erythematosus gemeld.

Hulpstof

Dit product bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Laplactasedeficientie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Losartan

Van rifampicine en fluconazol is gemeld dat deze de concentraties van de actieve metaboliet verlagen. De klinische consequenties van deze interacties zijn niet vastgesteld.

Net als met andere middelen die angiotensine II of de effecten ervan blokkeren, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, amiloride), kaliumsupplementen of zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bv. producten die trimethoprim bevatten) met kalium het serumkalium verhogen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Net als met andere geneesmiddelen die van invloed zijn op de uitscheiding van natrium, kan de uitscheiding van lithium verminderd zijn. Daarom moet bij gelijktijdige toediening van lithiumzouten en angiotensine II-receptorantagonisten het serum lithium zorgvuldig worden gecontroleerd.

Als angiotensine II-antagonisten gelijktijdig met NSAIDs (te weten selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses) en niet-selectieve NSAIDs worden toegediend, kan het bloeddrukverlagende effect worden afgezwakt. Gelijktijdig gebruik van angiotensine II-antagonisten of diuretica en NSAIDs kan leiden tot een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen en verhoging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een eerder bestaande nierfunctiestoornis. De combinatie moet met voorzichtigheid gegeven worden, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het controleren van de nierfunctie bij het begin van het gelijktijdig gebruik en periodiek daarna, moet overwogen worden.

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie die met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen worden behandeld, waaronder selectieve cyclo-oxygenase 2-remmers, kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten tot een verdere afname van de nierfunctie leiden. Deze effecten zijn meestal reversibel.

Andere stoffen die hypotensie opwekken, zoals tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen, amifostine: gelijktijdig gebruik met deze middelen die de bloeddruk verlagen als hoofd- of bijwerking kunnen het risico op hypotensie verhogen.

Data van klinische studies hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) als gevolg van gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptor blokkers of aliskiren, geassocieerd is met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (inclusief nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel middel werkend op het RAAS (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Hydrochlorothiazide

Bij gelijktijdige toepassing met onderstaande middelen kunnen interacties optreden.

Alcohol, barbituraten, narcotische analgetica en antidepressiva

Potentiering van orthostatische hypotensie kan optreden.

Bloedsuikerverlagende middelen (orale middelen en insuline)

De behandeling met een thiazide kan van invloed zijn op de glucosetolerantie. Het kan nodig zijn de dosering van de bloedsuikerverlagende middelen aan te passen. Metformine moet voorzichtig worden toegepast vanwege de kans op melkzuurvergiftiging die wordt geïnduceerd door mogelijk functioneel nierfalen in samenhang met de hydrochlorothiazide.

Andere antihypertensiva

Additief effect.

Colestyramine en colestipol-harsen

Absorptie van hydrochlorothiazide wordt verstoord in de aanwezigheid van anionuitwisselingsharsen. De absorptie van hydrochlorothiazide neemt door een enkelvoudige dosis colestyramine of colestipol met 85% respectievelijk 43% af.

Corticosteroiden, ACTH

Elektrolytenuitscheiding met name hypokaliemie.

Pressoramines (bijv. adrenaline)

Mogelijk een verminderde reactie op vasopressoren maar niet voldoende om hun toepassing al bij voorbaat uit te sluiten.

Niet-depolariserende relaxantia van de skeletmusculatuur (bijv. tubocurarine)

Mogelijk versterkte reactie op relaxantia van musculatuur.

Lithium

Diuretica verminderen de renale klaring van lithium en vergroten het risico van lithiumvergiftiging; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddelen voor de behandeling van jicht (bv. probenecide, sulfinpyrazon, allopurinol)

Aanpassing van de dosering van geneesmiddelen die de urinezuuruitscheiding bevorderen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochlorothiazide het gehalte aan serumurinezuur kan verhogen. Verhoging van dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan derhalve nodig zijn. Gelijktijdige toediening van thiazide kan mogelijk de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica (zoals atropine, biperideen)

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door verlaging van de gastrointestinale motiliteit en snelheid van de maaglediging.

Cytotoxische middelen (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de uitscheiding via de nieren van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Salicylaten

In geval van hoge doses salicylaten kan hydrochlorothiazide het toxische effect van de salicylaat op het centraal zenuwstelsel versterken.

Methyldopa

Er zijn incidentele meldingen van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochlorothiazide en methyldopa.

Cyclosporine

Gelijktijdige behandeling met cyclosporine kan mogelijk het risico van hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.

Digitalis glycosiden

Door thiaziden veroorzaakte hypokaliemie of hypomagnesiemie kan het optreden van door digitalis veroorzaakte hartritmestoornissen in de hand werken.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en het ECG is aanbevolen wanneer losartan/hydrochlorothiazide wordt toegediend met geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium (b.v. digitalis glycosiden en anti-aritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder bepaalde antiaritmica), waarbij hypokaliemie een predisponerende factor is voor torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia-anti-aritmica (zoals kinidine, hydrokinidine, disopyramide).
- Klasse III-anti-aritmica (zoals amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Bepaalde antipsychotica (zoals thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulphiride, sultopride, amisulpride, tiapride, primozide, haloperidol, droperidol).
- Overige (zoals bepridil, cisapride, defemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

Calciumzouten

Thiazidediuretica kunnen het serumcalcium verhogen als gevolg van een verminderde uitscheiding. Als calciumsupplementen voorgeschreven moeten worden, moet het serumcalcium worden gecontroleerd en moet de dosis calcium op geleide daarvan worden aangepast.

Invloed op laboratoriumbepalingen

Vanwege hun effect op het calciummetabolisme kunnen thiaziden interfereren met bij schildklierfunctietesten (zie rubriek 4.4).

Carbamazepine

Risico op symptomatische hyponatriemie. Klinische en biologische controle is vereist.

Contraststoffen met jodium

In geval van een door een diureticum veroorzaakte dehydratie bestaat er een verhoogde kans op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van het product met jodium. Patiënten moeten voor toediening gerehydrateerd worden.

Amfotericine B (parenteraal), corticosteroiden, ACTH of laxativa die de darmlediging bevorderen, of glycyrrhizine (in zoethout)

Hydrochlorothiazide kan de verstoring in de elektrolytenhuishouding versterken, met name hypokaliemie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRAs)

Gebruik van AIIRA's wordt afgeraden gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Gebruik van AIIRA's is niet aangewezen tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De epidemiologische bewijzen met betrekking tot het risico van teratogenese (ontwikkeling van een misgeboorte) na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn tot nu toe niet sluitend, alhoewel een kleine verhoging van het risico niet uit te sluiten valt. Hoewel er geen geverifieerde epidemiologische gegevens m.b.t. het risico door Angiotensine-II-Receptor-Inhibitoren (AIIRA's) beschikbaar zijn, kunnen er mogelijk soortgelijke risico's verbonden zijn aan deze klasse geneesmiddelen. Tenzij een voortzetting van de AIIRA behandeling als essentieel wordt ingeschat, zou er, in het geval van patiënten die zwanger wensen te worden, omgeschakeld moeten worden naar alternatieve behandelingen van verhoogde bloeddruk, waarvan de veiligheid in geval van zwangerschap wel degelijk (al) aangetoond is. Wanneer vastgesteld is dat u zwanger bent, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet, en, indien wenselijk, moet er een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramie, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaken (zie ook rubriek 5.3.).

Indien er blootstelling aan AIIRA's is geweest in het tweede trimester van de zwangerschap of later, wordt aangeraden de nierfunctie en schedel te controleren middels echografie.

Jonge kinderen, van wie de moeder behandeld is met AIIRA's, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochlorothiazide

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochlorothiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.

Hydrochlorothiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochlorothiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochlorothiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft. Hydrochlorothiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRAs)

Aangezien er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Co-Losartan AB tijdens het geven van borstvoeding wordt het gebruik van Co-Losartan AB tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen en moeten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur genieten, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Door het gebruik van thiaziden in hoge doseringen met als gevolg intensieve diurese kan de melkproductie geremd worden. Het gebruik van Co-Losartan AB wordt tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Als Co-Losartan AB tijdens het geven van borstvoeding wordt gebruikt, moet dit zo laag mogelijk worden gedoseerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines moet wel in acht worden genomen dat duizeligheid of slaperigheid soms voorkomt tijdens een behandeling met bloeddrukverlagende middelen, in het bijzonder bij de aanvang van de behandeling of wanneer de dosis wordt verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

Onderstaande bijwerkingen zijn, waar toepasselijk, geklasseerd volgens het systeem van orgaancategorieën en frequentie van voorkomen, volgens de volgende conventies:

Zeer vaak:	≥1/10
Vaak:	≥1/100, <1/10
Soms:	≥1/1.000, <1/100
Zelden:	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden:	<1/10.000
Niet bekend:	kan niet worden geschat, op basis van de beschikbare gegevens

In klinische studies m.b.t. kaliumlosartan en hydrochlorothiazide werden er geen bijwerkingen vastgesteld die specifiek aan deze combinatie van stoffen zijn verbonden. De bijwerkingen bleven beperkt tot deze die al eerder werden vastgesteld m.b.t. kaliumlosartan en/of hydrochlorothiazide.

In gecontroleerd klinisch onderzoek naar essentiële hypertensie, werd duizeligheid als enige bijwerking waargenomen die aan de stof is verbonden, met een incidentie die groter was dan de placebo in kwestie; bij 1% of meer van de patiënten die werden behandeld met losartan en hydrochlorothiazide.

Naast deze effecten, werden ook de volgende bijwerkingen gemeld, nadat het geneesmiddel op de markt geïntroduceerd werd:

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis

Onderzoeken

Zelden: hyperkaliemie, verhoging van het ALT

De bijwerkingen die zijn gezien bij een van de individuele bestanddelen en die mogelijk ook bijwerkingen zijn van losartan/hydrochlorothiazide, zijn als volgt:

Losartan

Bloedaandoeningen en lymfestelselaandoeningen

Soms: anemie (bloedarmoede), puntvormige bloedingen ('Henoch-Schönlein purpura'), ecchymose, hemolyse

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische reacties, angio-oedeem, urticaria

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: anorexia, jicht

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Soms: angst, angststoornis, paniekstoornis, verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornis, slaperigheid, verstoord geheugen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Soms: zenuwachtigheid, prikkelend gevoel, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope

Oogaandoeningen

Soms: troebel zicht, brandend/stekend gevoel in het oog, conjunctivitis, verminderde scherpte van zicht

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo, oorsuizen (tinnitus)

Hartaandoeningen

Soms: Hypotensie, orthostatische hypotensie, sternalgie, angina pectoris, 'grade II-AV block', ischemische beroerte ('cerebrovasculair accident'), myocardiaal infarct, palpitaties, ritmestoornissen (voorkamerfibrilleren, sinus-bradycardie, tachycardie, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillaties)

Bloedvataandoeningen

Soms: vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoesten, infectie van de bovenste luchtwegen, nasale congestie, sinusitis, sinusaandoeningen

Soms: keelpijnen, faryngitis, laryngitis, dyspneu, bronchitis, neusbloedingen, rhinitis, respiratoire congestie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie

Soms: constipatie, tandpijn, droge mond, flatulentie, gastritis, braken

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: verstoringen van de leverfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: haaruitval, dermatitis, droge huid, rode uitslag, blozen (rood aanlopen), gevoeligheid t.o.v. licht, jeuk, netelroos, huiduitslag, zweten

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierkrampen, rugpijn, pijn in benen, myalgie

Soms: pijn in armen, opzwellen van gewrichten, pijn in knie, pijnlijke skeletspieren, schouderpijn, stijfheid, arthralgie, artritis, coxalgie, fibromyalgie, verzwakte spieren

Niet bekend: rabdomyolyse

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: verhoogde waterlozing 's nachts, verstoorde plasfrequentie, urineweginfectie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: verminderd libido, impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: krachteloosheid (astenie), vermoeidheid, pijn op de borst

Soms: gezichtsoedeem, koorts

Onderzoeken

Vaak: hyperkaliëmie, matige terugval van hematocriet en hemoglobine

Soms: matige verhoging van serumwaarden voor ureum en creatinine

Zeer zelden: verhoging van leverenzymen en bilirubine

Hydrochlorothiazide

Bloedaandoeningen en lymfestelselaandoeningen

Soms: Agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, leukopenie, bloeduitstortingen (purpura), trombopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Anorexia, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: cefalalgie (pijn in het hoofd)

Oogaandoeningen

Soms: tijdelijk troebel zicht, xanthopsie (alles geel gekleurd zien)

Niet bekend: choroïdale effusie, acute bijziendheid, acute hoeksluiting glaucoom.

Bloedvataandoeningen

Soms: necrotiserende angitis (ontsteking van de bloedvaten, vasculitis, cutane vasculitis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: ademhalingsproblemen, met inbegrip van pneumonitis en longoedeem

Zeer zelden: Acuut ademnoodsyndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: sialoadenitis (ontsteking van speekselklier), spasmen, maagirritatie, misselijkheid, braken, diarree, constipatie

Lever- en galaandoeningen

Soms: icterus (hepatogene icterus, 'intrahepatic cholestasis'), pancreatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: gevoeligheid voor licht, urticaria, toxische epidermale necrolyse

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: glucosurie (suiker in urine), interstitiële nefritis, gestoorde nierfunctie, nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: koorts, duizeligheid

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend: niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van een overdosering met Co-Losartan AB. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met Co-Losartan AB moet worden stopgezet en de patient moet zorgvuldig worden geobserveerd. Aanbevolen maatregelen zijn het opwekken van emesis als de inname recent is, en correctie van dehydratie, gestoorde elektrolytenhuishouding, hepatische coma en hypotensie door vastgestelde procedures.

Losartan

Er zijn beperkte gegevens over overdosering bij mensen. De meest waarschijnlijke manifestatie van een overdosering, zou hypotensie en tachycardie zijn; bradycardie kan optreden als gevolg van parasympatische (vagale) stimulatie. Mocht symptomatische hypotensie optreden, moet ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Losartan en de actieve metabooliet kunnen niet door hemodialyse worden verwijderd.

Hydrochlorothiazide

De meest voorkomende waargenomen tekenen en symptomen zijn die welke worden veroorzaakt door elektrolytendepletie (hypokaliemie, hypochloremie, hyponatriemie) en dehydratie als gevolg van een excessieve diurese. Als ook digitalis is toegediend kunnen hartritimestoornissen door hyperkaliemie worden geaccentueerd.

De mate waarin hydrochlorothiazide door hemodialyse wordt verwijderd is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II-antagonisten en diuretica

ATC-code: C 09 DA 01

Combinatie van kaliumlosartan/hydrochlorothiazide

Kaliumlosartan/hydrochlorothiazide is een combinatie van een angiotensine-II-receptor-antagonist, namelijk kaliumlosartan, en een thiazide-diureticum, hydrochlorothiazide. De combinatie van deze bestanddelen heeft een additief bloeddrukverlagend effect en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen.

Het bloeddrukverlagende effect van de combinatie losartan/hydrochlorothiazide houdt gedurende 24 uur aan.

Losartan

Losartan is een synthetische, oraal actieve angiotensine-II-receptor-antagonist (type AT₁). Angiotensine-II, een krachtige bloedvatvernauwer, is het primaire actieve hormoon van het renine-angiotensinesysteem en een belangrijke determinant in de pathofysiologie van hypertensie. Angiotensine-II bindt zich aan de AT₁-receptor, die in vele weefsels wordt aangetroffen (bijv. vasculaire gladde spieren, de bijnieren, de nieren en het hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, waaronder vasoconstrictie en de afgifte van aldosteron. Angiotensine-II stimuleert ook de proliferatie van gladde spiercellen.

Losartan blokkeert selectief de AT₁-receptor. In vitro en in vivo, blokkeren zowel kaliumlosartan als de farmacologische actieve carboxylzuurmetabooliet, E-3174, alle effecten van angiotensine-II die fysiologisch relevant zijn, welke ook de oorsprong of de synthesesweg is.

Kaliumlosartan lokt geen agonistenactie uit en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie een belangrijke rol spelen. Bovendien geeft kaliumlosartan geen remming van het ACE (kininase-II), het enzym dat bradykinine afbreekt. Als gevolg daarvan treedt er geen verhoging van de ongewenste effecten van bradykinine op.

Tijdens een behandeling met kaliumlosartan, leidt het onderdrukken van het negatieve feedback mechanisme van angiotensine-II op de secretie van renine tot een verhoogde plasma-renine-activiteit (PRA). Deze verhoging van de PRA leidt tot een verhoging van angiotensine-II in plasma. Ondanks deze verhoging blijven de bloeddrukverlagende activiteit en de vermindering van aldosteron in het

plasma behouden, wat wijst op een effectieve blokkering van de angiotensine-II-receptor. Na stopzetting van de behandeling met kaliumlosartan keerden de waarden voor PRA en angiotensine-II binnen de drie dagen tot de normaalwaarde terug.

Zowel kaliumlosartan als de voornaamste actieve metaboliet hebben een beduidend grotere affiniteit voor de AT₁-receptor dan voor de AT₂-receptor. De actieve metaboliet is 10 tot 40 keer werkzaam dan losartan op een gewichtsbasis.

Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine-2-receptor blokker is onderzocht in twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONGOING Telisartan Alleen en in combinatie met Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (De Veteranen Afdeling NEFROpatie in Diabetes)). ONTARGET betrof een studie in patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropatie. VA NEPHRON-D betrof een studie in patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropatie. Deze studies hebben een verhoogd risico aangetoond op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of cardiovasculaire uitkomsten in vergelijking met monotherapie, terwijl geen significant voordelig effect kon worden aangetoond op renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Deze resultaten zijn tevens relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-2-receptor blokkers, gezien de vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen. Bij patiënten met diabetische nefropatie dienen derhalve geen ACE-remmers en angiotensine-2-receptor blokkers gelijktijdig gebruikt te worden. De ALTITUDE studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes dmv Cardiovasculaire en Renale Endpoints) betrof een studie, ontworpen om de additionele voordelen te onderzoeken van aliskiren toevoeging bovenop de standaardtherapie van een ACE-remmer of angiotensine-2-receptor blokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nierinsufficiëntie, cardiovasculaire aandoeningen of beide. De studie is voortijdig gestopt wegens een verhoogd risico op bijwerkingen. Cardiovasculaire sterfte en beroerte werden numeriek vaker aangetroffen in de aliskiren groep dan in de placebo groep en bijwerkingen cq ernstige bijwerkingen van interesse (hyperkaliëmie, hypotensie en nierinsufficiëntie) werden vaker gerapporteerd in de aliskiren groep dan in de placebo groep.

Studies m.b.t. hypertensie

In gecontroleerd klinisch onderzoek gaf een eenmaal daagse toediening van losartan aan patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie een statistisch significante vermindering van de systolische en diastolische bloeddruk. Meting van de bloeddruk 24 uur na toediening of 5-6 uur na toediening gaf een bloeddrukverlaging over 24 uur te zien; het natuurlijke dagritme werd daarbij behouden. Aan het einde van het doseringsinterval was de bloeddrukverlaging ongeveer 70-80% van het effect dat 5-6 uur na de toediening werd gezien.

Stopzetten van behandeling met kaliumlosartan gaf bij patiënten met een hoge bloeddruk geen plotselinge verhoging van de bloeddruk (terugslag). Ondanks de significante verlaging van de bloeddruk had kaliumlosartan geen klinisch significant effect op het hartritme.

Kaliumlosartan is evenzeer werkzaam bij mannen als bij vrouwen, en bij jongere (minder dan 65 jaar oud) en oudere hypertensiepatiënten.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide is een thiazide-diureticum. Het mechanisme voor het bloeddrukverlagende effect van thiazide-diuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de buisjesmechanismen van de nieren bij reabsorptie van elektrolyten, wat direct de uitscheiding verhoogt van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden.

Het effect van hydrochlorothiazide als diureticum vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasmarenine-activiteit, en verhoogt de uitscheiding van aldosteron, met de daaruit voortvloeiende toename van urinekalium- en bicarbonaatverlies, en een afname van serumkalium. De koppeling renine-aldosteron verloopt o.i.v. angiotensine-II en het gelijktijdig toedienen van een angiotensine-II-receptor-antagonist zal in feite het kaliumverlies, gekoppeld aan thiazide-diuretica, omkeren.

De diurese (urineproductie in de nieren) komt op na 1 à 2 uur. Het effect van het diureticum houdt ongeveer 10 tot 12 uur aan, afhankelijk van de dosis, en het bloeddrukverlagende effect houdt ongeveer 24 uur aan.

Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71.533 gevallen van BCC en 8.629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1.430.833 en 172.462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥ 50.000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63.067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~ 25.000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100.000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Losartan

Absorptie:

Na orale toediening wordt kaliumlosartan goed geabsorbeerd en ondergaat het 'first pass'-metabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetaboliet en andere inactieve metabolieten worden gevormd.

De piekconcentraties voor kaliumlosartan en zijn actieve metaboliet worden na 1 uur respectievelijk 3-4 uur bereikt.

De systemische biobeschikbaarheid van kaliumlosartan is ongeveer 33%.

Distributie:

Kaliumlosartan en zijn actieve metaboliet worden voor $\geq 99\%$ gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk albumine. Het distributievolume van kaliumlosartan is 34 liter.

Biotransformatie:

Onver 14% van een intraveneuze of orale dosis kaliumlosartan wordt in de actieve metaboliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van ^{14}C -gelabeld kaliumlosartan wordt de radioactiviteit van circulerend plasma voornamelijk toegeschreven aan kaliumlosartan en zijn actieve metaboliet. Bij ongeveer 1% van de onderzochte mensen werd een minimale omzetting van kaliumlosartan in de actieve metaboliet waargenomen.

Naast de actieve metaboliet worden inactieve metabolieten gevormd, waaronder twee belangrijke metabolieten die worden gevormd door hydroxylering van de butylzijketen en een minder belangrijke metaboliet, een N-2 tetraazoolglucuronide.

Eliminatie:

De plasmaklaring van kaliumlosartan en zijn actieve metaboliet bedraagt ongeveer 600 ml/minuut respectievelijk 50 ml/minuut. Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties voor kaliumlosartan en zijn actieve metaboliet polyexponentieel af met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 2 uur respectievelijk 6-9 uur.

De renale klaring van kaliumlosartan en zijn actieve metaboliet is ongeveer 74 ml/minuut respectievelijk 26 ml/minuut. Na orale toediening van kaliumlosartan wordt ongeveer 4% van de dosis via de urine uitgescheiden en ongeveer 6% van de dosis als actieve metaboliet. Kaliumlosartan en zijn metabolieten worden zowel met de gal als met de urine uitgescheiden. Na een orale dosis van ^{14}C -gelabeld kaliumlosartan bij de mens wordt ongeveer 35% van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en ongeveer 58% in de feces. Na intraveneuze toediening van ^{14}C -gelabeld kaliumlosartan wordt ongeveer 43% van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 50% in de feces.

Lineariteit

De farmacokinetische eigenschappen van kaliumlosartan en zijn actieve metaboliet zijn lineair met doseringen tot 200 mg kaliumlosartan bij oraal gebruik.

Voor eenmaal daagse doses vindt er geen significante ophoping plaats van losartan of zijn actieve metaboliet in het plasma.

Karakteristieken bij de patiënten:

De plasmaconcentraties van kaliumlosartan en zijn actieve metaboliet bij oudere hypertensiepatiënten verschillen niet wezenlijk met die bij jongere hypertensiepatiënten.

De plasmaconcentraties kaliumlosartan bij hypertensiepatiënten zijn bij vrouwen twee keer zo hoog als bij mannen terwijl de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet bij mannen en vrouwen gelijk is.

Kaliumlosartan en zijn actieve metaboliet vertoonden na orale toediening aan patiënten met lichte tot matige, door alcohol veroorzaakte levercirrose een plasmaconcentratie die 5 x respectievelijk 1,7 x zo hoog was als die welke bij jonge mannelijke vrijwilligers werd gezien (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De plasmaconcentraties van kaliumlosartan zijn niet veranderd bij patiënten met creatinineklaring boven 10 ml/minuut. In vergelijking tot patiënten met een normale nierfunctie, is het AUC voor kaliumlosartan ongeveer twee keer groter dan bij dialysepatiënten.

De plasmaconcentraties van de actieve metaboliet zijn niet veranderd bij patiënten met verminderde nierfunctie of bij dialysepatiënten.

Kaliumlosartan en de actieve metaboliet kunnen niet door hemodialyse worden verwijderd.

Hydrochlorothiazide

Absorptie:

Na orale toediening van hydrochlorothiazide wordt ongeveer 80% geabsorbeerd uit het spijsverteringskanaal. De systemische beschikbaarheid is ongeveer 70%. De piekconcentraties van plasma worden gewoonlijk gemeten na ongeveer 2-5 uur.

Distributie:

De binding van plasma met proteïne(n) is voor hydrochlorothiazide 64%; het relatieve volume van de distributie is 0,5 l/kg tot 1,1 l/kg.

Biotransformatie:

Bij normale proefpersonen werd hydrochlorothiazide voor 95% onveranderd uitgescheiden door de nieren.

Eliminatie:

De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 6-8 uur, bij een normale werking van de nieren. Deze halfwaardetijd neemt bij nierinsufficiëntie toe en duurt ongeveer 20 uur bij terminale nierinsufficiëntie.

Biobeschikbaarheid:

Gelijktijdige toediening van hydrochlorothiazide en losartan lijkt geen effect te hebben op de farmacokinetische eigenschappen van de beide werkzame bestanddelen bij gezonde proefpersonen.

De farmacokinetische parameters AUC_{inf} en C_{max} voor losartan en zijn actieve metaboliet, E-3174, alsook AUC_{inf}, C_{max} en urineterugwinning 0-24 voor hydrochlorothiazide bleken equivalent te zijn, wanneer de enkelvoudige bestanddelen werden vergeleken met de vaste productcombinatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van algemene farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Het toxisch potentieel van de combinatie losartan/hydrochlorothiazide werd onderzocht in chronische toxiciteitsstudies met een duurtijd tot zes maanden, met ratten en honden, na orale toediening, en de waargenomen veranderingen m.b.t. de combinatie in deze studies bleken voornamelijk afkomstig te zijn van de losartan-component. De toediening van de combinatie losartan/hydrochlorothiazide leidde tot een vermindering van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), een verhoging van ureum-N in het serum, een verminderd hartgewicht (zonder histologische wisselwerking) en gastro-intestinale veranderingen (slijmvliesletsel, maagzweren, erosies, bloedingen). Er was geen bewijs voor misgeboorten of aangeboren afwijkingen ('teratogenese'), bij ratten en/of konijnen, die behandeld werden met de combinatie losartan/hydrochlorothiazide. Foetale toxiciteit bij ratten, weerspiegeld door een lichte toename van de supernumeraire ribben bij de F₁-generatie, werd waargenomen als de vrouwtjes voorafgaand aan en tijdens de dracht werden behandeld. In onderzoek met alleen losartan traden foetale en neonatale bijwerkingen op, waaronder niertoxiciteit en dode foetussen, wanneer zwangere ratten werden behandeld met de combinatie losartan/hydrochlorothiazide tijdens de laatste fase van de dracht en/of de lactatieperiode.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Co-Losartan AB 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten :
36 maanden

Co-Losartan AB 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante Aluminium-PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen.

Co-Losartan AB 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:

Grootte van verpakkingen:

Blisterverpakking: 7, 28, 30, 50, 56, 50x1 (enkelvoudige doses), 90, 98 (ziekenhuisverpakking), 100 (ziekenhuisverpakking) en 112 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles met een PP-schroefdop met een geïntegreerd silicagel droogmiddel in verpakkingen van 112 en 120 filmomhulde tabletten.

Co-Losartan AB 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten:

Grootte van verpakkingen:

Blisterverpakking: 7, 28, 30, 50, 56, 90, 98 (ziekenhuisverpakking), 100 (ziekenhuisverpakking), 112 en 280 (ziekenhuisverpakking) filmomhulde tabletten.

HDPE-fles met een PP-schroefdop met een geïntegreerd silicagel droogmiddel in verpakkingen van 112 en 120 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Co-Losartan AB 50 mg/12,5 mg (blistervpakking): BE344583

Co-Losartan AB 50 mg/12,5 mg (fles): BE593271

Co-Losartan AB 100 mg/25 mg (blistervpakking): BE344592

Co-Losartan AB 100 mg /25 mg (fles): BE593280

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/01/2008

Datum van laatste hernieuwing: 09/01/2013 (CRD)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2023.

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2023.