SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

50/12,5 mg:
Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
100/25 mg:
Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
50/12,5 mg:
Elke tablet bevat 135 mg lactosemonohydraat.
100/25 mg:
Elke tablet bevat 270 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

50/12,5 mg:
Gele, ovale, biconvexe tabletten met inscriptie “5” en “0” aan één zijde en een breukstreep aan beide zijden.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

100/25 mg:
Gele, ovale, biconvexe tabletten met inscriptie “1” en “00” aan één zijde en een breukstreep aan beide zijden.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Co-Losartan Teva is aangewezen voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten bij wie de bloeddruk met alleen losartan of hydrochloorthiazide onvoldoende verlaagd wordt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie
Losartan en hydrochloorthiazide is niet bedoeld voor gebruik als aanvangstherapie, maar voor patiënten bij wie de bloeddruk met alleen kaliumlosartan of hydrochloorthiazide onvoldoende wordt verlaagd.
Dosistitratie met de individuele bestanddelen (losartan en hydrochloorthiazide) wordt aanbevolen. Als dat klinisch gepast is kan een directe overstap van monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende verlaagd wordt.
De gebruikelijke onderhoudsdosering is éénmaal daags 1 tablet Co-Losartan Teva 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg).
Voor patiënten die niet voldoende op Co-Losartan Teva 50 mg/12,5 mg reageren kan de dosis worden verhoogd naar 1 tablet Co-Losartan Teva 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) 1 dd.
De maximale dosis is 1 tablet Co-Losartan Teva 100 mg/25 mg 1 dd.
Over het algemeen wordt het bloeddrukverlagende effect binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de therapie bereikt.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten:
Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring 30-50 ml/min) hoeft de aanvangsdosis niet te worden aangepast. Tabletten losartan/hydrochloorthiazide worden niet aanbevolen voor hemodialysepatiënten. Tabletten losartan/HCTZ 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:
Een volume- en/of natriumdepletie moet voor toediening van tabletten losartan/HCTZ worden gecorrigeerd.

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

Gebruik bij ouderen
Voor ouderen hoeft de dosering meestal niet te worden aangepast.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar):
Er is geen ervaring opgedaan bij kinderen en adolescenten. Daarom moet losartan/hydrochloorthiazide niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening
Co-Losartan Teva tabletten kan met andere hypertensiva worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Co-Losartan Teva tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water.
Co-Losartan Teva kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor losartan, sulfonamidederivaten (zoals hydrochloorthiazide) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Therapieresistente hypokaliëmie of hypercalciëmie

- Ernstige leverfunctiestoornis; cholestase en aandoeningen met galstuwing
- Refractaire hyponatriëmie
- Symptomatische hyperurikemie/jicht
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring < 30ml/min)
- Anurie
- Het gelijktijdig gebruik van Co-Losartan Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (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 (zwelling van het gelaat, lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Intestinaal angio-oedeem
Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder losartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van losartan/hydrochloorthiazide worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

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 vóór toediening van tabletten Co-Losartan Teva worden gecorrigeerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Gestoorde 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, zoutvervangers met kalium, of andere geneesmiddelen die serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprim-bevattende producten) samen met losartan/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornis
Op grond van farmacokinetische gegevens die wijzen op een sterk verhoogde plasmaconcentratie losartan bij cirrotische patiënten, moet Co-Losartan Teva 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 Co-Losartan Teva gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierfunctiestoornis
Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteron systeem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie gemeld (met name bij patiënten bij wie de nierfunctie afhangt van het renineangiotensine-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 Co-Losartan Teva tabletten niet aanbevolen.

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 arteriële hypotensie, en (vaak acute) nierfunctiestoornis.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie
Zoals met andere vasodilatatoren 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 nietnegroïde mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap
Tijdens zwangerschap moeten angiotensin-II-receptor-antagonisten (AIIRA's) niet worden ingesteld. Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIRA's essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden, overgezet worden naar andere bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met AIIRA's direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van angiotensineconverterend enzym-(ACE)-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Hydrochloorthiazide

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, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie, wat bij intercurrente diarree en braken kan voorkomen. Bij dergelijke patiënten moeten de serumelektrolyten met passende intervallen worden bepaald. Bij œdemateuze patiënten kan bij warm weer hyponatriëmie door verdunning optreden.

Metabole en endocriene effecten
Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. 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 hypercalciëmie kan wijzen op verborgen hyperparathyroïdie.
Voordat de functie van de bijschildklier wordt onderzocht, moet de thiazide worden stopgezet.
In samenhang met diuretische therapie met thiaziden kunnen de cholesterol- en triglyceridespiegels stijgen.
Behandeling met thiaziden kan bij bepaalde patiënten hyperurikemie of jicht uitlokken. Omdat losartan het urinezuur verlaagt, zwakt losartan in combinatie met hydrochloorthiazide de door het diureticum geïnduceerde hyperurikemie af.

Oogaandoeningen
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 nauwekamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder andere acuut optredende achteruitgang van gezichtsvermogen of oogpijn en deze treden normaal gesproken binnen enkele uren tot weken na de start van het medicijngebruik op. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanente blindheid. De primaire behandeling is om de medicijninname zo snel mogelijk stop te zetten. Directe medische of chirurgische behandelingen kunnen worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie kan tot de risicofactoren behoren om acuut nauwe-kamerhoekglaucoom te ontwikkelen.

Acute respiratoire toxiciteit
Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Co-Losartan Teva te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

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. Co-Losartan Teva 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 waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van hydrochloorthiazide zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.
Patiënten die hydrochloorthiazide innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet 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 hydrochloorthiazide bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

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.

<u>Hulpstof</u>

Lactose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te 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, triamtereen, amiloride), kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium, of andere geneesmiddelen die serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprim-bevattende producten) 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-steroïdale 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.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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.

Pompelmoessap bevat componenten die CYP450-enzymen remmen en kan de concentratie van de actieve metaboliet van losartan verlagen, wat het therapeutische effect kan verminderen. Consumptie van pompelmoessap moet worden vermeden tijdens het gebruik van losartan/HCTZ-tabletten.

Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toepassing met onderstaande middelen kunnen interacties optreden:

Alcohol, barbituraten, narcotische analgetica en antidepressiva
Potentiëring 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 hydrochloorthiazide.

Andere antihypertensiva
Additief effect.

Cholestyramine en colestipol harsen
De absorptie van hydrochloorthiazide wordt verminderd door de aanwezigheid van harsen van het type anionenwisselaar. De absorptie van hydrochloorthiazide neemt door binding met een enkelvoudige dosis colestyramine of colestipol met 85 % respectievelijk 43 % af.

Corticosteroïden, ACTH
Elektrolytenuitscheiding met name hypokaliëmie.

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 die worden gebruikt bij de behandeling van jicht (probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)
Aanpassing van de dosis van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn omdat hydrochloorthiazide het serum urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn.
Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties van allopurinol verhogen.

Anticholinergica (zoals atropine, biperideen)
Verhoging van de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door verlaging van de gastro-intestinale motiliteit en snelheid van de maaglediging.

Cytotoxica (zoals cyclofosfamide, methotrexaat)
Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxica verminderen en hun myelosuppresieve effecten versterken.

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

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

Ciclosporine
Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties verhogen.

Digitalis glycosiden
Door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie of hypomagnesiëmie 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/hydrochloorthiazide 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 hypokaliëmie 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, sulpiride, 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 bijschildklierfunctietesten (zie rubriek 4.4).

Carbamazepine
Risico op symptomatische hyponatriëmie. 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 vóór toediening gerehydrateerd worden.

Amfotericine B (parenteraal), corticosteroïden, ACTH, laxativa die de darmlediging bevorderen of glycyrrhizine (terug te vinden in zoethout)
Hydrochloorthiazide kan de verstoring in de elektrolytenhuishouding versterken, met name hypokaliëmie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensin-II-receptor-antagonisten (AIIRAs)
Het gebruik van AIIRAs wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).
Het gebruik van AIIRAs is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er is geen sluitend epidemiologisch bewijs met betrekking tot de kans op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine verhoging van de kans kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met AIIRAs, kunnen er gelijkaardige risico's bestaan voor deze geneesmiddelenklasse. Tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA van essentieel belang wordt geacht, moet een patiënte die probeert zwanger te worden overgezet worden op een andere antihypertensieve behandeling die een vastgesteld veiligheidsprofiel heeft dat geschikt is voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRAs direct gestopt worden en zonodig een andere behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRAs tijdens het tweede en derde trimester foetotoxisch is bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en toxisch voor de neonaat (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

Als tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan een AIIRAs mocht optreden, wordt aangeraden om de nierfunctie en schedel ultrasoon te onderzoeken. Een zuigeling waarvan de moeder een AIIRA heeft gebruikt, moet nauwlettend gecontroleerd worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide
Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide, kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de fœto-placentale perfusie compromitteren en kan het foetale en neonatale effecten zoals geelzucht, verstoring van de elektrolytbalans en trombocytopenie veroorzaken.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie omwille van het risico op een verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, zonder een gunstig effect op het verloop van de ziekte.
Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in zeldzame gevallen waarin geen andere behandeling kan gebruikt worden.

Borstvoeding

Angiotensin-II-receptor-antagonisten (AIIRAs)
Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van de combinatie

kaliumlosartan/hydrochloorthiazide tijdens de borstvoeding, wordt afgeraden om deze combinatie te gebruiken. Een andere behandeling met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel heeft de voorkeur tijdens de borstvoeding, vooral als het een net geboren of te vroeg geboren kind betreft.

Hydrochloorthiazide
Kleine hoeveelheden hydrochloorthiazide worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. De toediening van hoge dosissen thiaziden veroorzaakt een intense diurese en kan de melkproductie remmen. Het gebruik van de combinatie losartankalium/hydrochloorthiazide tijdens de borstvoeding is niet aanbevolen. Als de combinatie losartankalium/hydrochloorthiazide wordt gebruikt tijdens de borstvoeding, moeten de dosissen zo laag mogelijk gehouden worden.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het autorijden en het bedienen van machines moet echter rekening gehouden worden met het feit dat soms duizeligheid of slaperigheid kan voorkomen tijdens het gebruik van antihypertensiva, vooral aan het begin van de behandeling of als de dosis wordt verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn gerangschikt, waar mogelijk, naar systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de volgende conventie:
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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald*

Bij klinisch onderzoek met kaliumlosartan en hydrochloorthiazide werden geen bijwerkingen gevonden die karakteristiek waren voor deze combinatie van stoffen. De bijwerkingen beperkten zich tot degene die eerder werden waargenomen met kaliumlosartan en/of hydrochloorthiazide.

Bij gecontroleerd klinisch onderzoek naar essentiële hypertensie was duizeligheid de enige bijwerking die met het middel in verband werd gebracht, en die optrad met een incidentie hoger dan bij placebo bij 1% of meer van de patiënten die met losartan en hydrochloorthiazide behandeld werden.

Naast deze effecten werden nog andere bijwerkingen gemeld nadat het product op de markt was gebracht:

Systeem/orgaanklassen	**Bijwerking**	**Frequentie**
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis	Zelden
Onderzoeken	hyperkaliëmie, verhoging van het ALT	Zelden

De bijwerkingen die zijn gezien bij één van de individuele bestanddelen en die mogelijk ook bijwerkingen zijn van losartankalium/hydrochloorthiazide, zijn als volgt:

Losartan

Voor losartan zijn de volgende bijwerkingen gemeld in klinische studies en sinds het geneesmiddel op de markt is:

Systeem/orgaanklassen	**Bijwerking**	**Frequentie**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie, Henoch-Schönlein purpura, ecchymose, hemolyse	soms
	trombocytopenie	niet bekend
Hartaandoeningen	hypotensie, orthostatische hypotensie, sternalgie, angina pectoris, graad II-AV blok, cerebrovasculaire aandoening, myocardinfarct, palpitaties, aritmie (atriumfibrilleren, sinusbradycardie, tachycardie, ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren)	soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo, tinnitus	soms
Oogaandoeningen	wazig zien, branderige/stekende ogen, conjunctivitis, achteruitgang van gezichtsvermogen	soms
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie	vaak
	constipatie, tandpijn, droge mond, winderigheid, gastritis, braken, obstipatie	soms
	intestinaal angio-oedeem	zelden
	pancreatitis	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie, vermoeidheid, pijn op de borst	vaak
	oedeem in het gezicht, oedeem, koorts	soms
	griepachtige symptomen, malaise	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	afwijkende leverfunctie	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem waaronder zwelling van de larynx en glottis dat luchtwegobstructie veroorzaakt en/of zwelling van het gezicht, de lippen, de keel en/of de tong; bij sommige van deze patiënten is in het verleden bij gebruik van andere geneesmiddelen, zoals ACE-remmers, angio-oedeem gemeld	zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexie, jicht	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	spierkramp, rugpijn, pijn in de benen, myalgie	vaak
	pijn in de armen, zwelling van de gewrichten, pijn in de knieën, skeletspierpijn, schouderpijn, stijfheid, artralgie, artritis, coxalgie, fibromyalgie, spierzwakte	soms
	rabdomyolyse	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid	vaak
	nervositeit, paresthesie, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope	soms
	dysgeusie	niet bekend
Psychische stoornissen	Insomnia	vaak

	angst, angststoornis, paniekstoornis, verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornis, slaperigheid, geheugenstoornis	soms
Nier- en urinewegaandoeningen	nierinsufficiëntie, nierfalen	vaak
	nachtelijke mictie, frequente urinelozing, urineweginfectie	soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	verminderd libido, erectiestoornis/impotentie	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoest, bovensteluchtweginfectie, neusverstopping, sinusitis, sinusaandoening	vaak
	pijn in de farynx, faryngitis, laryngitis, dyspneu, bronchitis, bloedneus, rhinitis, respiratoire congestie	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	alopecia, dermatitis, droge huid, erytheem, hevig blozen, lichtgevoeligheid, pruritus, uitslag, urticaria, zweten	soms
Bloedvataandoeningen	vasculitis	soms
	dosisgerelateerde orthostatische effecten	niet bekend
Onderzoeken	hyperkaliëmie, lichte verlaging van hematocriet en hemoglobine, hypoglykemie	vaak
	lichte verhoging van serumureum en –creatinine	soms
	verhoging van de leverenzymen en bilirubine	zeer zelden
	hyponatriëmie	niet bekend

Hydrochloorthiazide

Systeem/orgaanklassen	**Bijwerking**	**Frequentie**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, leukopenie, purpura, trombocytopenie	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie	soms
Psychische stoornissen	slapeloosheid	soms
Zenuwstelselaandoeningen	cefalalgie	vaak
Oogaandoeningen	tijdelijk wazig zien, xanthopsie	soms
	choroïdale effusie, acute myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom	niet bekend
Bloedvataandoeningen	necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	ademhalingsaandoeningen, waaronder pneumonitis en longoedeem	soms
	acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	sialoadenitis, spasmen, irritatie van de buik, misselijkheid, braken, diarree, constipatie	soms

Lever- en galaandoeningen	icterus (intrahepatische cholestase), pancreatitis	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	lichtgevoeligheid, urticaria, toxische epidermale necrolyse	soms
	cutane lupus erythematosus	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	spierkrampen	soms
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)	niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	glycosurie, interstitiële nefritis, nierfunctiestoornis, nierfalen	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	koorts, duizeligheid	soms

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be- Afdeling Vigilantie –Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met kaliumlosartan/hydrochloorthiazide. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met kaliumlosartan/hydrochloorthiazide dient te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd. Tot de aanbevolen maatregelen behoren het opwekken van braken als de inname recent is, en behandeling van eventuele dehydratie, verstoringen van het elektrolytenevenwicht, hepatisch coma en hypotensie op de gebruikelijke wijze.

Losartan
Er zijn beperkte gegevens over overdosering bij mensen. De meest waarschijnlijke manifestaties van overdosering zijn hypotensie en tachycardie; door parasympathische (vagale) stimulatie zou bradycardie kunnen optreden. Als symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.
Losartan en de actieve metaboliet kunnen geen van beide door hemodialyse verwijderd worden.

Hydrochloorthiazide
De meest voorkomende symptomen die worden waargenomen zijn die ten gevolge van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie ten gevolge van een excessieve diurese.

Indien de patiënt ook digitalis gebruikt kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

De mate waarin hydrochloorthiazide door hemodialyse verwijderd wordt, is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-receptorblokkers (ARB's) en diuretica, ATC-code: C09DA01

Losartan - hydrochloorthiazide
De componenten van kaliumlosartan/hydrochloorthiazide bleken een additief bloeddrukverlagend effect te hebben, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door de componenten afzonderlijk. Dit effect wordt toegeschreven aan de complementaire werking van beide componenten. Bovendien veroorzaakt het diuretische effect van hydrochloorthiazide een toename van de plasmarenineactiviteit, een toename van de aldosteronsecretie, een afname van het serumkalium en een toename van de angiotensine-II-concentratie. Losartan blokkeert alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II, en door remming van aldosteron zou dit het kaliumverlies als gevolg van het diureticum kunnen verminderen.

Losartan bleek een licht uricosurisch effect te hebben, dat van voorbijgaande aard was. Hydrochloorthiazide bleek een matige stijging van het urinezuur te veroorzaken; de combinatie van losartan en hydrochloorthiazide vermindert de door het diureticum veroorzaakte hyperuricemie.

De bloeddrukverlagende werking van kaliumlosartan/hydrochloorthiazide houdt 24 uur aan. In klinisch onderzoek bleef de bloeddrukverlagende werking bij onafgebroken behandeling van meer dan een jaar gehandhaafd. Ondanks de significante bloeddrukdaling had toediening van kaliumlosartan/hydrochloorthiazide geen klinisch belangrijk effect op de hartfrequentie. Bij klinisch onderzoek werd, na 12 weken behandelen met losartan 50 mg / hydrochloorthiazide 12,5 mg, de laagste diastolische bloeddruk bij zitten verlaagd met een gemiddelde van maximaal 13,2 mmHg.

Co-Losartan geeft een effectieve verlaging van de bloeddruk bij mannen en vrouwen, negroïde en niet-negroïde personen en bij jongere (< 65 jaar) en oudere (≥ 65 jaar) patiënten en is effectief bij alle gradaties van hypertensie.

Losartan
Losartan is een synthetische orale angiotensine II-receptor (type AT1)-antagonist. Angiotensine II, een krachtige vaatvernauwende stof, 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. Ook stimuleert angiotensine II de proliferatie van gladde spiercellen.

Losartan blokkeert selectief de AT1-receptor. *In vitro* en *in vivo* blokkeren losartan en de farmacologisch actieve carboxylzuurmetaboliet E-3174 alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II, ongeacht de bron of de syntheseroute.

Losartan heeft geen agonistisch effect en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die belangrijk zijn bij de cardiovasculaire regulatie. Daarnaast geeft losartan geen remming van ACE (kininase II), het enzym dat bradykinine afbreekt. Daarom is er geen versterking van door bradykinine gemedieerde effecten.

Bij toediening van losartan neemt door het wegvallen van de negatieve terugkoppeling door angiotensine II op de renineafgifte de plasmarenineactiviteit (PRA) toe. Toename van de PRA leidt tot een verhoging van het angiotensine II in het plasma. Ondanks deze toenames blijven de bloeddrukverlagende activiteit en onderdrukking van het plasma-aldosteron gehandhaafd, wat wijst op een effectieve blokkering van de angiotensine II-receptor. Na stopzetting van losartan keerden de PRA- en angiotensine II-waarden binnen drie dagen naar de uitgangswaarden terug.

Zowel losartan als de belangrijkste actieve metaboliet heeft een veel grotere affiniteit voor de AT1-receptor dan voor de AT2-receptor. Op basis van gewicht is de actieve metaboliet 10 tot 40 maal actiever dan losartan.

In een onderzoek dat specifiek was opgezet om de incidentie van hoest te beoordelen bij patiënten die worden behandeld met losartan in vergelijking met patiënten die met ACE-remmers worden behandeld, was de incidentie van hoest die werd gemeld door patiënten die losartan of hydrochloorthiazide kregen ongeveer gelijk en significant lager dan bij patiënten die met een ACE-remmer werden behandeld. Daarnaast was in een algehele analyse van 16 dubbelblinde klinische studies bij 4131 patiënten de incidentie van spontaan gemelde hoest bij met losartan behandelde patiënten ongeveer gelijk (3,1 %) aan die bij patiënten die werden behandeld met placebo (2,6 %) of hydrochloorthiazide (4,1 %), terwijl de incidentie met ACE-remmers 8,8 % was.

Bij niet-diabetische hypertensiepatiënten met proteïnurie geeft toediening van kaliumlosartan een significante vermindering van de proteïnurie, fractionele excretie van albumine en IgG. Losartan handhaaft de glomerulaire filtratiesnelheid en vermindert de filtratiefractie. Over het algemeen geeft losartan een verlaging van het serumurinezuur (meestal <0, 4 mg/dl), die bij chronische therapie aanhoudt.

Losartan heeft geen effect op autonome reflexen en geen aanhoudend effect op het plasma norepinefrine.

Bij patiënten met linkerventrikelfalen gaven de doses 25 mg en 50 mg losartan positieve hemodynamische en neurohormonale effecten, gekarakteriseerd door een toename van de cardiale index en afnames van de pulmonale capillaire wiggedruk, systemische vaatweerstand, gemiddelde systemische arteriële druk en hartfrequentie en een verlaging van de circulerende spiegels aldosteron en norepinefrine. Bij deze hartfalenpatiënten was het optreden van hypotensie dosisafhankelijk.

<u>Hypertensiestudies</u>
In gecontroleerd klinisch onderzoek gaf een eenmaaldaagse 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 de dosis ten opzichte van 5-6 uur na de

dosis liet zien dat de bloeddruk gedurende 24 uur verlaagd werd; het natuurlijke diurnale ritme bleef behouden. Aan het einde van het doseringsinterval was de bloeddrukverlaging ongeveer 70-80 % van het effect dat 5-6 uur na de dosis werd gezien.

Stopzetting van losartan bij hypertensiepatiënten leidde niet tot een abrupte stijging van de bloeddruk (rebound). Ondanks de sterke verlaging van de bloeddruk had losartan geen klinisch significant effect op de hartfrequentie.

Losartan is even effectief bij mannen en vrouwen, en bij jongere (<65 jaar) en oudere hypertensiepatiënten.

LIFE-studie
De Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE-studie) was een gerandomiseerd, tripelblind, met actieve stof gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan losartan 50 mg 1 dd. of atenolol 50 mg 1 dd. Als de streefbloeddruk (<140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd en werd dan waar nodig de dosis losartan verhoogd naar 100 mg 1 dd. Andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten of bèta-blokkers werden waar nodig toegevoegd om de streefbloeddruk te bereiken.

De gemiddelde follow-upduur was 4,8 jaar.

Het primaire eindpunt was een samengestelde van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gemeten op grond van vermindering van gecombineerde incidentie van cardiovasculaire sterfte, beroerte en myocardinfarct. In beide groepen werd de bloeddruk significant naar een vergelijkbaar niveau verlaagd. Behandeling met losartan gaf een risicoreductie van 13,0 % (p= 0,021, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) versus atenolol voor patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten. Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een vermindering in de incidentie van beroerte. Behandeling met losartan verminderde het risico op beroerte met 25 % t.o.v. atenolol (p=0,001, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequentie van cardiovasculaire sterfte en myocardinfarct verschilde tussen de behandelingsgroepen niet significant.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.
ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Hydrochloorthiazide
Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig opgehelderd. Thiaziden beïnvloeden de mechanismen voor resorptie van elektrolyten in de niertubuli, met een directe verhoging van de uitscheiding van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide verlaagt het plasmavolume, verhoogt de plasmarenineactiviteit en verhoogt de afscheiding van aldosteron, wat leidt tot een sterker verlies van kalium en bicarbonaat met de urine en een verlaging van het serumkalium. De renine-aldosteronlink wordt gemedieerd door angiotensine II, daarom heeft gelijktijdige toediening van een angiotensine II-receptorantagonist een sparend effect op het kaliumverlies door thiazidediuretica.

Na oraal gebruik begint de diurese binnen de 2 uur, piekt na ongeveer 4 uur en houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan. Het bloeddrukverlagende effect houdt tot 24 uur aan.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen hydrochloorthiazide en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van hydrochloorthiazide (≥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 hydrochloorthiazide: 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 gegevens

Absorptie

Losartan
Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en ondergaat het “first pass”-metabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetaboliet en andere inactieve metabolieten worden gevormd. De systemische biologische beschikbaarheid van losartantabletten is ongeveer 33%. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metaboliet worden na 1 uur respectievelijk 3-4 uur bereikt. Er was geen klinisch significant effect op het plasmaconcentratieprofiel van losartan als het samen met een standaardmaaltijd werd gegeven.

Distributie

Losartan
Losartan en zijn actieve metaboliet worden voor 99% aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk albumine. Het verdelingsvolume van losartan is 34 liter. Uit onderzoek bij ratten blijkt dat losartan de bloed-hersenbarrière niet of nauwelijks passeert.

Hydrochloorthiazide
Hydrochloorthiazide passeert de placentabarrière maar niet de bloed-hersenbarrière, en komt in de moedermelk terecht.

Biotransformatie

Losartan
Ongeveer 14% van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt in zijn actieve metaboliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van met 14C-gelabeld kaliumlosartan wordt de circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en zijn actieve metaboliet toegeschreven. Bij ongeveer 1% van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in zijn actieve metaboliet minimaal.

Naast de actieve metaboliet worden er ook inactieve metabolieten gevormd, waaronder een tweetal belangrijke metabolieten die worden gevormd door hydroxylatie van de butylzijketen en een minder belangrijke metaboliet, een N-2-tetrazolglucuronide.

Eliminatie

Losartan
De plasmaklaring van losartan en zijn actieve metaboliet bedraagt ongeveer 600 ml per minuut respectievelijk 50 ml per minuut. De renale klaring van losartan en zijn actieve metaboliet is ongeveer 74 ml per minuut respectievelijk 26 ml per minuut. Na orale toediening van losartan wordt ongeveer 4% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden en ongeveer 6% van de dosis als actieve metaboliet. De farmacokinetiek van losartan en zijn actieve metaboliet is lineair tot doses van 200 mg.

Na orale toediening dalen de plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet polyexponentieel met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 2 uur respectievelijk 6-9 uur. Bij een éénmaal daagse dosering van 100 mg treedt er noch van losartan, noch van zijn actieve metaboliet significante accumulatie in het plasma op.

Losartan en zijn metabolieten worden zowel met de gal als met de urine uitgescheiden. Na een orale dosis van 14C-gelabeld losartan bij de mens wordt ongeveer 35% van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 58% in de feces.

Hydrochloorthiazide
Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd, maar snel door de nieren uitgescheiden. Na het volgen van de plasmaconcentraties gedurende ten minste 24 uur bleek de plasmahalfwaardetijd te variëren tussen 5,6 en 14,8 uur. Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden.

Bijzondere populaties

Losartan - hydrochloorthiazide
De plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet en de absorptie van hydrochloorthiazide bij oudere hypertensiepatiënten verschillen niet significant met die bij jonge hypertensiepatiënten.

Losartan
Losartan 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 bij jonge mannelijke vrijwilligers werd gezien.

Farmacokinetische studies tonen aan dat de AUC van losartan in gezonde Japanse mannen en gezonde niet-Japanse mannen hetzelfde is. Echter, de AUC van de carboxylzuurmetaboliet (E-3174) lijkt verschillend te zijn in de twee groepen, met een ongeveer 1,5-voud hogere blootstelling bij Japanse mannen vergeleken met niet-Japanse mannen. De klinische betekenis van deze resultaten is niet bekend.

Losartan en zijn actieve metaboliet kunnen niet door hemodialyse worden verwijderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen niet op bijzondere gevaren voor mensen. Het toxische potentieel van de combinatie van losartan/hydrochloorthiazide is in onderzoeken naar chronische toxiciteit die tot 6 maanden duurden, bij ratten en honden na orale toediening beoordeeld, en de in deze onderzoeken met de combinatie waargenomen veranderingen kwamen voornamelijk door de losartancomponent. De toediening van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide gaf een verlaging van de parameters voor de rode bloedcellen (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet), verhoging van het ureum-N in het serum, verlaging van het hartgewicht (zonder histologisch correlaat) en gastro-intestinale veranderingen (mucosaleasies, ulcera's, erosies, bloedingen).

Er waren geen aanwijzingen voor teratogeniteit bij ratten of konijnen die werden behandeld met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide. Bij wijfjesratten die voor en tijdens de dracht werden behandeld, werd foetale toxiciteit gezien, zoals bleek uit een geringe verhoging van het aantal boventallige ribben in de F1-generatie. Zoals is waargenomen in onderzoeken met alleen losartan traden ongunstige foetale en neonatale bijwerkingen op, waaronder niertoxiciteit en sterfte van de foetus, als drachtige ratten behandeld werden in de late fase van de dracht en/of lactatie werden behandeld met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460a)

Gepregelatineerd (maïs)zetmeel
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling
Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50/12,5 mg: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 & 100 filmomhulde tabletten, kalenderverpakkingen van 28 tabletten, hospitaalverpakkingen van 50x1 & 280 (10x28) tabletten in witte opake PVC/PVdC/PE/Al- of witte opake PVC/PVdC/Al- of PVC/Aclar/Al-blisterverpakkingen,
en 28, 100, 250, en ziekenhuisverpakkingen van 500 tabletten in HDPE-flessen met antifraude-schroefdop.
100/25 mg: 1, 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 & 100 tabletten, kalenderverpakkingen van 7 & 28 filmomhulde tabletten en hospitaalverpakkingen van 50x1 en 280 (10x28) filmomhulde tabletten in witte opake PVC/PVdC/PE/Al- of witte opake PVC/PVdC/Al- of PVC/Aclar/Al-blisterverpakkingen,
en 28, 30 en 100 tabletten in HDPE-flessen met antifraude-schroefdop.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm,
Duitsland

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

Co-Losartan Teva 50 mg/12,5 mg: BE300526 (wit opake PVC/PE/PVdC-Al-blisterverpakking of PVC/PVdC/Al-blisterverpakking)
Co-Losartan Teva 50 mg/12,5 mg: BE300535 (transparante PVC/Aclar-Al-blisterverpakking)
Co-Losartan Teva 50 mg/12,5 mg: BE479262 (HDPE-fles)
Co-Losartan Teva 100 mg/25 mg: BE300544 (wit opake PVC/PE/PVdC-Al-blisterverpakking of PVC/PVdC/Al-blisterverpakking)
Co-Losartan Teva 100 mg/25 mg: BE300553 (transparante PVC/Aclar-Al-blisterverpakking)
Co-Losartan Teva 100 mg/25 mg: BE479271 (HDPE-fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/07/2007
Datum van laatste verlenging: 02/03/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst : 03/2026.
Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026.