

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Losartan Sandoz 50 mg/12,5 mg filmomhulde tablet

Co-Losartan Sandoz 100 mg/25 mg filmomhulde tablet

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg kaliumlosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 25,6 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg kaliumlosartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 51,1 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

#### *50 mg/12,5 mg filmomhulde tablet:*

Lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van 8 mm.

#### *Co-Losartan Sandoz 100 mg/25 mg*

Lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van 10 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Co-Losartan Sandoz 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.

#### *Co-Losartan Sandoz 50 mg/12,5 mg*

De gebruikelijke onderhoudsdosering is eenmaal daags één tablet Co-Losartan Sandoz 50/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg). Voor patiënten die niet voldoende op Co-Losartan Sandoz 50 mg/12,5 mg reageren, kan de dosis worden verhoogd naar maximaal 2 tabletten Co-Losartan Sandoz 50 mg/12,5 mg per dag of 1 tablet van Co-Losartan Sandoz 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) per dag. Over het algemeen wordt het bloeddrukverlagende effect binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de therapie bereikt.

#### *Co-Losartan Sandoz 100 mg/25 mg*

De maximale dosis is 1 tablet Co-Losartan Sandoz 100mg/25 mg per dag. Over het algemeen wordt het bloeddrukverlagende effect binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de therapie bereikt.

#### *Nierfunctiestoornis en hemodialyse*

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).

#### *Intravasculaire volumedepletie*

Een volume- en/of natriumdepletie moet voor toediening van tabletten losartan/HCTZ worden gecorrigeerd.

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Ouderen*

Voor ouderen hoeft de dosis meestal niet te worden aangepast.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en de werkzaamheid van Co-Losartan Sandoz bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Co-Losartan Sandoz mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

#### Wijze van toediening

Co-Losartan Sandoz mag worden toegediend met andere antihypertensiva (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Co-Losartan Sandoz tabletten moeten met een glas water worden ingeslikt.

Co-Losartan Sandoz mag worden toegediend met of zonder voedsel.

### **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 galstuwning
- Refractaire hyponatriëmie
- Symptomatische hyperurikemie/jicht

- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ernstige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring < 30 ml/min)
- Anurie
- Het concomitante gebruik van Co-Losartan Sandoz met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (GFR < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) (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 (zwellen 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 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 Sandoz 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, 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 Sandoz 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 Sandoz 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-angiotensinesysteem (RAAS) 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 reeds 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 geneesmiddelen die door remming van het renine-angiotensine-systeem werken. Daarom wordt gebruik van Co-Losartan Sandoz 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 al met andere geneesmiddelen 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 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 zwarten kennelijk minder effectief dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

#### *Zwangerschap*

Sartanen mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met sartanen 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 sartanen 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 zijn aanwijzingen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt bijgevolg niet aangeraden (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Wanneer een behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit uitsluitend gebeuren onder het toezicht van een specialist met frequente en nauwgezette controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk. ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij 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 oedemateuze 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 dosis 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 bijnierschilddklier 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.

### *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 Sandoz is gecontraïndiceerd 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 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 HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

#### *Choroïdale effusie, acute myopie en secundair kamerhoekblok-glaucoom*

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken, die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute myopie van voorbijgaande aard en acuut kamerhoekblok-glaucoom. Symptomen zijn onder andere het acute optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn; deze symptomen doen zich meestal voor binnen uren tot weken na het instellen van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut kamerhoekblok-glaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van hydrochloorthiazide. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen kunnen worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut kamerhoekblok-glaucoom kunnen onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn.

#### *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 Sandoz 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.

#### *Overige*

Bij patiënten die thiaziden krijgen kunnen overgevoelighedsreacties optreden met of zonder voorgeschiedenis van allergie of astma bronchiale. Bij gebruik van thiaziden is exacerbatie of activatie van systemische lupus erythematoses gemeld.

#### *Doping test*

Hydrochloorthiazide kan een positief analytisch resultaat geven bij een dopingtest.

Co-Losartan Sandoz bevat 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 geneesmiddelen die angiotensine II of de effecten ervan blokkeren, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, 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 NSAID's (te weten selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en niet-selectieve NSAID's) worden toegediend, kan het

bloeddrukverlagende effect worden afgezwakt. Gelijktijdig gebruik van angiotensine II-antagonisten of diuretica en NSAID's 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 reeds 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.

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van één enkel middel dat het RAAS beïnvloedt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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

Grapefruitsap 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 grapefruitsap moet worden vermeden tijdens het gebruik van Co-Losartan Sandoz.

### Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toepassing met onderstaande geneesmiddelen kunnen interacties optreden.

#### *Alcohol, barbituraten, narcotische analgetica en antidepressiva*

Potentiering van orthostatische hypotensie kan optreden.

#### *Bloedsuikerverlagende geneesmiddelen (orale middelen en insuline)*

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

#### *Andere antihypertensiva*

Additief effect.

#### *Colestyramine en colestipol*

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

#### *Corticosteroiden, ACTH*

Verhoogde 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 relaxatie 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 door 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 myelosuppressieve effecten versterken.

*Salicylaten*

In geval van hoge doses salicylaten kan hydrochloorthiazide het toxische effect van de salicylaten 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, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Overige (zoals bepridil, cisapride, difemanil, 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 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, laxantia die de darmlediging bevorderen of glycyrrhizine (zit 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 rubrieken 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 de angiotensine-II-receptor-antagonisten (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 neonat (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 de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn onvoldoende.

Hydrochloorthiazide gaat door de placenta. Op grond van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en het derde trimester de foetoplacentaire perfusie in het gedrang brengen en foetale en neonatale effecten veroorzaken zoals icterus, stoornissen van de elektrolytenhuishouding en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op daling van het plasmavolume en placentaire hypoperfusie zonder gunstig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen behalve in zeldzame situaties als er geen andere behandeling kan worden gebruikt.

### Borstvoeding

#### *Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):*

##### *Losartan:*

Omdat er geen informatie is over het gebruik van Co-Losartan Sandoz tijdens de periode van borstvoeding, wordt Co-Losartan Sandoz niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding te verkiezen, vooral bij het zogen van een pasgeboren of te vroeg geboren zuigeling.

#### *Hydrochloorthiazide:*

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Thiaziden in hoge dosering die een intense diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Co-Losartan Sandoz tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Co-Losartan Sandoz wordt gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, moeten de doses zo laag mogelijk worden gehouden.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens voorhanden.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op het vermogen om auto te rijden en machines te bedienen. Maar als men moet autorijden of machines bedienen, moet men er op bedacht zijn dat duizeligheid of slaperigheid soms tijdens bloeddrukverlagende therapie kunnen optreden, vooral bij instelling van behandeling of als de dosis is verhoogd.

## **4.8 Bijwerkingen**

De onderstaande bijwerkingen zijn waar van toepassing naar systeem orgaanklasse en frequentie gegroepeerd en worden aan de hand van de volgende conventie aangeduid:

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$

Zeer zelden:  $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

In klinisch onderzoek met kaliumlosartan-hydrochloorthiazide zijn er geen voor deze combinatie specifieke bijwerkingen waargenomen. De bijwerkingen bleven beperkt tot die welke eerder met kaliumlosartan en/of hydrochloorthiazide zijn gemeld.

In gecontroleerd klinisch onderzoek naar essentiële hypertensie was duizeligheid de enige als geneesmiddelgerelateerd gemelde bijwerking die met een hogere incidentie dan placebo optrad bij 1 % of meer van de met kaliumlosartan-hydrochloorthiazide behandelde patiënten.

Naast deze effecten zijn er ook bijwerkingen gemeld sinds het product op de markt is gebracht:

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis	zelden
Onderzoeken	Hyperkaliëmie, verhoging van ALT	zelden

De bijwerkingen die zijn gezien bij één van de individuele bestanddelen en die ook bij losartan/hydrochloorthiazide kunnen optreden, zijn als volgt:

#### Losartan

Systeem/orgaanklasse	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, beroerte, myocardinfarct, palpitaties, aritmie (atriumfibrilleren, sinusbradycardie, tachycardie, ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren)	soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo, tinnitus	soms
Oogaandoeningen	wazig zien, branderige ogen, conjunctivitis, achteruitgang van gezichtsvermogen	soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	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	abnormale leverfunctie	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem waaronder zwelling van de larynx en glottis resulterend in luchtwegobstructie en/of zwelling van het gezicht, de lippen, de farynx en/of de tong; bij sommige van deze patiënten was in het verleden melding gemaakt van angio-oedeem in verband met de toediening van andere geneesmiddelen, waaronder ACE-remmers	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, musculoskeletale pijn, schouderpijn, stijfheid, artralgie, artritis, coxalgie, fibromyalgie, zwakte van de spieren	soms
	rabdomyolyse	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid	vaak
	nervositeit, paresthesie, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope	soms
	dysgeusie	niet bekend
Psychische stoornissen	slapeloosheid	vaak
	angst, angststoornissen, paniekaanvallen, verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornis, slaperigheid, geheugenstoornissen	soms
Nier- en urinewegaandoeningen	verminderde nierfunctie, nierfalen	vaak
	nycturie, toegenomen mictiefrequentie, urineweginfectie	soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	verminderd libido, erectiestoornis/impotentie	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoest, infectie van de bovenste luchtwegen, verstopte neus, sinusitis, sinusaandoening	vaak
	pijn in de farynx, faryngitis, laryngitis, dyspnoe, bronchitis, epistaxis, rinitis, respiratoire congestie	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	alopecia, dermatitis, droge huid, erytheem, hevig blozen, gevoeligheid voor licht, 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/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en	Agranulocytose, aplastische anemie, hemolitische	soms

lymfestelselaandoeningen	anemie, leukopenie, purpura, trombocytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie	zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie	soms
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	soms
Zenuwstelselaandoeningen	Cefalalgie	vaak
Oogaandoeningen	Vorbijgaand wazig zien, xanthopsie	soms
	Choroïdale effusie, acute myopie en secundair kamerhoekblok-glaucoom	niet bekend
Bloedvataandoeningen	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Respiratoire distress inclusief pneumonie en pulmonair oedeem	soms
	‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Sialoadenitis, spasmen, irritatie van de maag, misselijkheid, braken, diarree, constipatie	soms
Lever- en galaandoeningen	Icterus (intrahepatische cholestase), pancreatitis	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Gevoeligheid voor licht, urticaria, toxische epidermale necrolyse	soms
	Cutane lupus erythematodes	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen	soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Glucosurie, interstitiële nefritis, nierdisfunctie, nierfalen	soms
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, duizeligheid	soms

\* 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van een overdosering met Co-Losartan Sandoz. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met Co-Losartan Sandoz moet worden stopgezet en de patiënt 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 overdosis, 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 metaboliet kunnen niet door hemodialyse worden verwijderd.

#### Hydrochloorthiazide

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; Angiotensine II-antagonisten en diuretica  
ATC Code: C09DA 01

#### Losartan-Hydrochloorthiazide

De componenten van Co-Losartan Sandoz blijken 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. Het diuretische effect van hydrochloorthiazide veroorzaakt bovendien een toename van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en de angiotensine-concentratie en een afname van het serumkalium, terwijl losartan alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II blokkeert door remming van de aldosteronsecretie. Hierdoor zou het aan hydrochloorthiazide toegeschreven kaliumverlies beperkt kunnen worden.

In het algemeen geeft losartan een geringe en voorbijgaande vermindering in het serumurinezuur. Hydrochloorthiazide veroorzaakt een matige stijging van het urinezuur; de combinatie van losartan en hydrochloorthiazide heeft de neiging om de door het diureticum geïnduceerde hyperurikemie af te zwakken.

De bloeddrukverlagende werking van Co-Losartan Sandoz houdt 24 uur aan. In klinisch onderzoek van meer dan een jaar bleef de bloeddrukverlagende werking ook bij een onafgebroken behandeling gehandhaafd. Ondanks de significante bloeddrukdaling had toediening van Co-Losartan Sandoz geen klinisch belangrijk effect op de hartfrequentie. In klinische onderzoeken bleek na 12 weken therapie dat losartan 50 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg de dalwaarde van de diastolische bloeddruk zittend met gemiddeld tot 13,2 mmHg had verlaagd.

Co-Losartan Sandoz 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 synthesroute.

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 hebben 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 proteinurie geeft toediening van kaliumlosartan een significante vermindering van de proteinurie, fractionele excretie van albumine en IgG. Losartan handhaaft de glomerulaire filtratiesnelheid en vermindert de filtratiefraction. 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 respectievelijk de spiegels circulerende aldosteron en norepinefrine. Bij deze hartfalenpatiënten was het optreden van hypotensie dosisafhankelijk.

#### Hypertensiestudies

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 of atenolol verhoogd naar 100 mg 1dd. 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)

Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker werd bestudeerd in twee grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus met daarmee gepaard gaande eindorgaanbeschadiging. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd daarentegen een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn de resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen derhalve niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die werd ontworpen om het nut te bestuderen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoening en/of, cardiovasculaire aandoening. De studie werd voortijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Er was numeriek een grotere incidentie van cardiovasculair overlijden en beroerte in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo.

### 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 2 uur met een piek na ongeveer 4 uur en deze 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 HCTZ 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 HCTZ ( $\geq 50\ 000$  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**

### Absorptie

*Losartan*

Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en ondergaat het first-passmetabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetabooliet en andere inactieve metaboolieten gevormd worden. De biologische beschikbaarheid van losartan is ongeveer 33 %. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metabooliet worden na 1 uur resp. 3-4 uur bereikt. Er was geen klinisch significant effect op het plasmaconcentratieprofiel van losartan als de werkzame stof werd toegediend met een standaard maaltijd.

### Distributie

#### *Losartan*

Zowel losartan als de actieve metabooliet worden voor meer dan of gelijk aan 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 placenta maar niet de bloed-hersenbarrière en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

### Biotransformatie

#### *Losartan*

Ongeveer 14 % van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt in de actieve metabooliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld losartan wordt circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en de actieve metabooliet toegeschreven. Bij ongeveer 1 % van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in de actieve metabooliet minimaal.

Naast de actieve metabooliet worden er ook inactieve metaboolieten gevormd, waaronder twee belangrijke metaboolieten die worden gevormd door hydroxylering van de butylzijketen, en een minder belangrijke metabooliet, een N-2-tetrazolglucuronide.

### Eliminatie

#### *Losartan*

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

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metabooliet meervoudig exponentieel af met een terminale halfwaardetijd van ongeveer twee uur resp. 6-9 uur. Bij een eenmaal daagse dosering van 100 mg treedt er noch van losartan, noch van de actieve metabooliet significante accumulatie in het plasma op.

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

#### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd maar wordt snel door de nier uitgescheiden. Als de plasmaconcentraties minstens 24 uur werden gevolgd bleek de plasmahalfwaardetijd tussen

5,6 en 14,8 uur te variëren. Minstens 61 % van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden.

### Eigenschappen bij patiënten

#### *Losartan-Hydrochloorthiazide*

De plasmaconcentraties losartan en actieve metaboliet en de absorptie van hydrochloorthiazide die bij oudere hypertensiepatiënten zijn waargenomen, verschillen niet significant van die welke zijn waargenomen bij jongere hypertensiepatiënten.

#### *Losartan*

Na orale toediening bij patiënten met lichte tot matige, door alcohol veroorzaakte levercirrose waren de plasmaconcentraties van losartan en de actieve metaboliet respectievelijk 5 maal en 1,7 maal hoger dan die bij jonge mannelijke vrijwilligers.

Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat de AUC van losartan niet verschilt tussen Japanse en niet-Japanse gezonde mannelijke proefpersonen. De AUC van de carboxylzuurmetaboliet (E-3174) lijkt echter wel te verschillen tussen de twee groepen; bij Japanse proefpersonen lijkt de blootstelling namelijk 1,5 keer zo hoog te zijn als bij niet-Japanse proefpersonen. Het klinisch belang van deze bevindingen is niet bekend.

Losartan en de 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 (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), verhoging van het ureum-N in het serum, verlaging van het hartgewicht (zonder histologisch correlatie) en gastro-intestinale veranderingen (mucosaleasies, ulcera, 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 effecten op, waaronder niertoxiciteit en sterfte van de foetus, als drachtige ratten behandeld werden in de late fase van de dracht en/of tijdens de lactatie met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Kern:*

Microkristallijne cellulose

Lactosemonohydraat

Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

*50 mg/12,5 mg filmomhulde tablet:*

*Filmomhulling:*

Hypromellose  
Hydroxypropylcellulose  
IJzeroxide geel (E 172)  
Titaandioxide (E 171)

*100 mg/25 mg filmomhulde tablet:*

*Filmomhulling:*

Hypromellose  
Hydroxypropylcellulose  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Titaandioxide (E 171)  
Macrogol (400)  
Talk

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*50 mg/12,5 mg filmomhulde tablet:*

Blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C.

Fles: Bewaren beneden 30°C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

*100 mg/25 mg filmomhulde tablet:*

Alu/Alu blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C.

Aclar/Alu blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C.

Fles: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in een Alu/Alu blisterverpakking of ACLAR/Alu blisterverpakking en in een doos geplaatst of verpakt in een HDPE fles met of zonder een kindveilige PP schroefdop.

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten

Blisterverpakking (eenheidsdosis): 50 filmomhulde tabletten

Fles: 100, 250 filmomhulde tabletten

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa  
Hermeslaan 1H  
1831 Machelen

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

*Co-Losartan Sandoz 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*  
Aluminium//Aluminium blisterverpakking : BE334302  
ACLAR//Aluminium blisterverpakking: BE334327  
HDPE fles met kindveilige PP schroefdop: BE334311

*Co-Losartan Sandoz 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten*  
Aluminium//Aluminium blisterverpakking : BE432354  
ACLAR//Aluminium blisterverpakking: BE334336  
HDPE fles met kindveilige PP schroefdop: BE334345

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 februari 2009  
Datum van laatste verlenging: 18 mei 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 10/2025  
Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026