

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 50/12,5 mg, filmomhulde tabletten

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 100/25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg losartankalium, overeenkomend met 45,76 mg losartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Elke filmomhulde tablet 100 mg losartankalium, overeenkomend met 91,52 mg losartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 70,31 mg lactosemonohydraat

Elke filmomhulde tablet bevat 140,61 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, gele, filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan kan worden gebruikt 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

Losartankalium en hydrochloorthiazide dient niet als eerste behandeling te worden ingesteld, maar bij patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle kan worden gehouden met alleen losartankalium of hydrochloorthiazide.

Dosistitratie met de afzonderlijke bestanddelen (losartan en hydrochloorthiazide) wordt aanbevolen.

Wanneer dit klinisch geschikt is kan een directe verandering van monotherapie naar het combinatiepreparaat worden overwogen bij patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle gehouden kan worden.

De gebruikelijke onderhoudsdosering is één tablet Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 50/12,5 mg per dag. Voor patiënten die niet voldoende reageren op één tablet Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 50/12,5 mg kan de dosis worden verhoogd naar 1 tablet Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 100/25 mg eenmaal daags. De maximale dosis is 1 tablet Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 100/25 mg eenmaal daags. Over het algemeen wordt het bloeddrukverlagende effect binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de therapie bereikt.

Gebruik bij patiënten met nierfunctiestoornissen en nierdialysepatiënten

Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (d.w.z. met een creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min) hoeft de aanvangsdosis niet te worden aangepast. Losartankalium/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen voor nierdialysepatiënten. Losartankalium/hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (d.w.z. met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie

Voor toediening van losartankalium/hydrochloorthiazide dient er voor een volume- en/of natriumdepletie te worden gecorrigeerd.

Gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornissen

Het gebruik van losartankalium/hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij ouderen

Voor ouderen hoeft de dosering meestal niet te worden aangepast.

Pediatrische populatie

Gebruik bij kinderen en adolescenten (<18 jaar)

Er is geen ervaring opgedaan met kinderen en adolescenten. Daarom moet losartankalium/hydrochloorthiazide niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening:

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan kan met andere hypertensiva worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan tabletten dienen heel te worden doorgeslikt met een glas water.

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Therapieresistente hypokaliëmie of hypercalciëmie;
- Ernstige leverfunctiestoornis; cholestase en aandoeningen met galstuwings;
- 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 gelijktijdig gebruik van Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Losartan:

Angio-oedeem

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem (zwellings van het gezicht, de lippen, keel en/of tong) dienen nauwgezet te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Hypertensie en intravasculaire volumedepletie

Symptomatische hypotensie kan met name na de eerste dosering optreden bij patiënten met volume- of natriumdepletie als gevolg van een agressieve diuretische therapie, zoutbeperking, diarree of braken. Dit dient te worden gecorrigeerd voorafgaand aan het innemen van Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan tabletten (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Verstoorde elektrolytenbalans

Een verstoorde elektrolytenbalans komt vaak voor bij patiënten met nierfunctiestoornissen, met of zonder diabetes, en dient te worden behandeld. 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 het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprim-bevattende geneesmiddelen) samen met Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornissen

Op grond van de farmacokinetische gegevens die aantonen dat de plasmaconcentraties van losartan significant verhoogd zijn bij cirrotische patiënten moet Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van lichte tot matige leverfunctiestoornissen. Er is geen ervaring met de behandeling met losartan van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan is dan ook gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2.).

Nierfunctiestoornissen

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem zijn veranderingen gemeld in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie (met name bij patiënten waarbij de nierfunctie afhankelijk is van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem, zoals patiënten met ernstige cardiale niersufficiëntie of reeds bestaande nierfunctiestoornissen).

Evenals bij andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron-systeem beïnvloeden, zijn ook verhogingen van het plasmaureum en het serumcreatinine gemeld bij patiënten met bilaterale nierarteriestenose of unilaterale nierarteriestenose bij slechts één functionerende nier; deze veranderingen in de nierfunctie kunnen na het stoppen van de behandeling verdwijnen. Losartan dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bilaterale nierarteriestenose of unilaterale nierarteriestenose bij slechts één functionerende nier.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring opgedaan met patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren over het algemeen niet op bloeddrukverlagende middelen die een remmende werking op het renine-angiotensine-systeem hebben. Het gebruik van Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan wordt dan ook niet aanbevolen.

Coronaire hartziekte en cerebrovasculaire ziekte

Evenals bij andere bloeddrukverlagende middelen kan een te sterke bloeddrukverlaging bij patiënten met ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekte tot een myocardinfarct of beroerte leiden.

Hartfalen

Bij patiënten met hartfalen, met of zonder nierfunctiestoornissen, bestaat er evenals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-systeem inwerken een risico op ernstige arteriële hypotensie en (vaak acute) nierfunctiestoornissen.

Aorta- en mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Evenals bij andere vaatverwijdende middelen is extra voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- of mitraalklepstenose of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Etnische verschillen

Zoals bij ACE-remmers werd waargenomen, blijken losartan en de andere angiotensineantagonisten minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde mensen dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk vanwege de hogere prevalentie van lage reninespiegels bij negroïde patiënten met hypertensie.

Zwangerschap

Therapie met angiotensine-II-receptor antagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met angiotensine-II-receptor antagonisten 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 Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 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 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*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 losartankalium/hydrochloorthiazide 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.

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).

Hypotensie en verstoringen van de elektrolyten-/vochtbalans

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 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 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.

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 nauwe-kamerhoekglaucoom. 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 geneesmiddelgebruik op. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanente blindheid. De primaire behandeling is om de geneesmiddel inname 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.

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.

Het gebruik van Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Choroïdale effusie

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect.

Overige

Bij patiënten die thiaziden gebruiken kunnen overgevoeligheidsreacties optreden ongeacht of er sprake is van een voorgeschiedenis met allergie of bronchiaal astma. Bij het gebruik van thiaziden is melding gemaakt van verergering of activering van systemische lupus erythematoses.

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 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 middelen 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 het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprim-bevattende geneesmiddelen), leiden tot een verhoogd serumkalium.. 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.

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 Losartan/Hydrochloorthiazide Mylan.

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.

Colestyramine en colestipol harsen

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

Corticosteroiden, ACTH

Elektrolytenuitscheiding met name hypokaliëmie.

Pressoramines (bijvoorbeeld 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 (bijvoorbeeld tubocurarine)

Mogelijk versterkte reactie op spierverslappers.

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 (bijvoorbeeld 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 (bijvoorbeeld atropine, biperideen)

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

Cytotoxica (bijvoorbeeld 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 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 (bijvoorbeeld digitalis glycosiden en anti-aritmica) en met de volgende geneesmiddelen die Torsade de Pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder bepaalde antiaritmica), waarbij hypokaliëmie een predisponerende factor is voor Torsade 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 van calcium erop 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), corticosteroiden, ACTH, laxativa of glycyrrhizin (dat zich in drop/zoethout bevindt)

Hydrochloorthiazide kan de verstoring in de elektrolytenhuishouding versterken, met name hypokaliëmie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine II-receptor antagonisten (AIIRA's) Het gebruik van Losartankalium/Hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik

van angiotensine-II-receptor antagonisten is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen eenduidige gegevens over het risico op teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een geringe verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorremmers (AIIRA's) kunnen er voor deze geneesmiddelenklassen vergelijkbare risico's bestaan. Tenzij het van essentieel belang wordt geacht om de behandeling met angiotensinereceptorremmers voort te zetten, dienen patiënten die zwanger willen worden een alternatieve bloeddrukverlagende behandeling te krijgen met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer de zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine-II-receptor antagonist onmiddellijk te worden gestaakt en, indien van toepassing, een nieuwe behandeling te worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II-receptor antagonist tijdens het tweede en derde trimester bij mensen fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Wanneer tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan angiotensine-II-receptor antagonist heeft plaatsgevonden, wordt echo-onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-II-receptor antagonist heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is slechts beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn onvoldoende.

Hydrochloorthiazide passeert de placentabarière. Gebaseerd op het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide, kan het gebruik tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentale perfusie beïnvloeden. Dit kan foetale en neonatale effecten veroorzaken zoals geelzucht, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden bij de behandeling van zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op verminderd plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een voordelig effect op het verloop van de aandoening.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden bij essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in die zeldzame gevallen wanneer geen andere therapieën gebruikt kunnen worden.

Borstvoeding

Angiotensine II-receptor antagonisten (AIIRA's) Omdat er is geen informatie beschikbaar is over het gebruik van losartankalium/hydrochloorthiazide tijdens het geven van borstvoeding, wordt het gebruik van Losartankalium/hydrochloorthiazide Mylan niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel tijdens borstvoeding genieten de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in geringe hoeveelheden uitgescheiden in de borstvoeding. Hoge doseringen van thiazides veroorzaken diuresis en kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Losartankalium/hydrochloorthiazide Mylan tijdens borstvoeding wordt niet aangeraden. Indien Losartankalium/hydrochloorthiazide Mylan wordt gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, dan dienen de doseringen van dit geneesmiddel zo laag mogelijk gehouden te 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 op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient men er echter rekening mee te houden dat duizeligheid of sufheid soms kunnen optreden bij het gebruik van bloeddrukverlagende middelen, met name aan het begin van de behandeling of wanneer de dosering wordt verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn waar dit van toepassing ingedeeld naar klasse systeemorgaan en frequentie in overeenstemming met de volgende internationale afspraak:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000, \leq 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden:	$\leq 1/10.000$
Onbekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

In klinische onderzoeken met losartan kaliumzout en hydrochloorthiazide werden geen bijwerkingen waargenomen die voor deze combinatie van stoffen ongewoon zijn. De bijwerkingen beperkten zich tot de bijwerkingen die eerder zijn waargenomen met losartan kaliumzout en/of hydrochloorthiazide.

In gecontroleerde klinische onderzoeken naar essentiële hypertensie was duizeligheid de enige bijwerking die werd gerapporteerd als zijnde aan de stof gerelateerd, met een grotere incidentie dan placebo in 1% of meer van de patiënten die met losartan en hydrochloorthiazide werden behandeld.

Naast deze effecten zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd na de introductie van het product op de markt:

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis

Onderzoeken

Zelden: hyperkaliëmie, verhoging van ALT

Additionele bijwerkingen die zijn gezien bij één van de individuele bestanddelen van Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan zijn als volgt:

Losartan

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: anemie, Henoch-Schönlein purpura, ecchymose, hemolyse

Onbekend: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem waaronder zwelling van de larynx en glottis met luchtwegobstructie en/of zwelling van het gezicht, mond, farynx en/of tong, bij sommige patiënten was er in het verleden angioedeem gemeld in verband met de administratie van andere geneesmiddelen, waaronder ACE-remmers

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: anorexie, jicht

Psychische stoornissen

Vaak: insomnia

Soms: angst, angststoornissen, paniekaanvallen, verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornissen, slapeloosheid, geheugenstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Soms: nervositeit, parasthesie, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope

Onbekend: dysgeusie

Oogaandoeningen

Soms: wazig zien, branderige ogen, conjunctivitis, achteruitgang van gezichtsvermogen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo, tinnitus

Hartaandoeningen

Soms: hypotensie, orthostatische hypotensie, sternalgie, angina pectoris, graad II-AV blok, beroerte, myocardinfarct, palpitaties, aritmie (atriumfibrileren, sinusbradycardie, tachycardie, ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren)

Bloedvataandoeningen

Soms: vasculitis

Onbekend: dosisgerelateerde orthostatische effecten

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoest, infectie van de bovenste luchtwegen, neusverstopping, nasal congestion, sinusitis, sinusaandoening.

Soms: pijn in de farynx, faryngitis, laryngitis, dyspnoe, bronchitis, epitaxe, rhinitis, respiratoire congestie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie

Soms: obstipatie, tandpijn, droge mond, winderigheid, gastritis, braken

Onbekend: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Onbekend: abnormale leverfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: alopecia, dermatitis, droge huid, erytheem, hevig blozen, gevoeligheid voor licht, pruritus, uitslag, urticaria, zweten.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierkramp, rugpijn, pijn in de benen, myalgie

Soms: pijn in de armen, zwelling van de gewrichten, pijn in de knieën, musculoskeletale pijn, schouderpijn, stijfheid, artralgie, artritis, coxalgie, fibromyalgie, zwakte van de spieren

Onbekend: rhabdomyolyse

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: nierfunctiestoornis, nierfalen

Soms: nycturie, urine frequentie, urineweginfectie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: verminderde libido, erectiestoornis/impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid, pijn op de borst

Soms: oedeem in het gezicht, oedeem, koorts

Onbekend: koortsachtige symptomen, malaise

Onderzoeken

Vaak: hyperkaliëmie, lichte verlaging van hematocriet en hemoglobine, hypoglykemie

Soms: lichte verhoging van serumureum en –creatine waarden

Zeer zelden: verhoging van de leverenzymen en bilirubine

Onbekend; hypernatremia

Hydrochloorthiazide:

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

Onbekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: agranulocytose, aplastische anemie, hemolitische anemie, leukopenie, purpura, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: cefalalgie, duizeligheid

Oogaandoeningen

Soms: voorbijgaand wazig zien, xanthopsie

Onbekend: choroïdale effusie, acute myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom

Bloedvataandoeningen

Soms: necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Ademnood inclusief pneumonitis en longoedeem

Zeer zelden: ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: sialoadenitis, spasmen, irritatie van de buik, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie

Lever- en galaandoeningen

Soms: icterus (intrahepatische cholestase), pancreatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: gevoeligheid voor licht, urticaria, toxische epidermale necrolyse

Onbekend: cutane lupus erythematosus

Skeletspier- en bindweefselstoornissen

Soms: spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: glycosurie, interstitiële nefritis, dysfunctie van de nieren, nierinsufficiëntie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: koorts

Beschrijving van bepaalde 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van een overdosering met Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 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 overdosering, zou hypotensie en tachycardie zijn; bradycardie kan optreden als gevolg van parasympathische (vagale) stimulatie. Mocht symptomatische hypotensie optreden, moet ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Losartan en het 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 hyperkaliëmie worden geaccentueerd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten en diuretica, ATC-code: C09DA01

Combinatie van losartan en hydrochloorthiazide

Aangetoond is dat de bestanddelen van Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan een aanvullend effect hebben op de bloeddrukverlaging en de bloeddruk verder verlagen dan elk afzonderlijk bestanddeel. Men denkt dat dit effect het gevolg is van de aanvullende werkingen van beide bestanddelen. Als gevolg van de diuretische werking van hydrochloorthiazide verhoogt het bovendien de plasma-renine-activiteit, de aldosteronsecretie en de angiotensine-II-spiegels en het verlaagt het serumkalium. Toediening van losartan blokkeert alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II en door de remming van aldosteron zou het kaliumverlies dat verband houdt met de diuretische werking kunnen afzwakken.

Aangetoond is dat losartan een licht en voorbijgaand uricosurisch effect heeft. Van hydrochloorthiazide is aangetoond dat het matige stijgingen van het urinezuur veroorzaakt; de combinatie van losartan en hydrochloorthiazide zwakt de door de diuretische werking geïnduceerde hyperuricemie af.

De bloeddrukverlagende werking van losartankalium/hydrochloorthiazide houdt 24 uur aan. In klinisch onderzoek bleef de bloeddrukverlagende werking ook bij een onafgebroken behandeling van meer dan een jaar gehandhaafd. Ondanks de significante bloeddrukdaling had toediening van losartan/hydrochloorthiazide geen klinisch belangrijk effect op de hartfrequentie. In klinische onderzoeken bij patiënten met ernstige hypertensie 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.

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan veroorzaakt een effectieve verlaging van de bloeddruk bij mannen en vrouwen, negroïde en niet-negroïde personen en bij jongeren (< 65 jaar) en ouderen (≥ 65 jaar) patiënten en is effectief bij alle gradaties van hypertensie.

Losartan

Losartan is een synthetisch vervaardigde orale angiotensine-II-receptorantagonist (type AT₁). Angiotensine II, een sterke vasoconstrictor, is het belangrijkste actieve hormoon van het renine-angiotensine-systeem en een belangrijke bepalende factor van de pathofysiologie van hypertensie. Angiotensine II bindt zich aan de AT₁-receptor, die in vele weefsels wordt aangetroffen (zoals in de vasculaire gladde spieren, de bijniere, 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 de AT₁ receptor selectief. *In vitro* en *in vivo* blokkeren losartan als de farmacologisch actieve carboxylzuurmetaboliet E-3174 alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II, onafhankelijk van de syntheseroute.

Losartan heeft geen agonistische effecten en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen die van belang zijn voor de cardiovasculaire regulatie. Daarnaast geeft losartan geen remming van het ACE (kininase II), het enzym dat bradykinine afbreekt. Daar om er geen versterking van door bradykinine gemedieerde effecten.

Bij de toediening van losartan leidt het onderdrukken van de negatieve feedback van angiotensine II op de renine-secretie tot een verhoogde plasmarenineactiviteit (PRA). Stijgingen van de PRA leiden tot een toename van het angiotensine II in het plasma. Ondanks deze stijgingen blijft de bloeddrukverlagende werking en de vermindering van aldosteron in het plasma behouden, wat wijst op een effectieve blokkering van de angiotensine-II-receptor. Na stopzetting van de behandeling met losartan keerden de waarden van het PRA en angiotensine II binnen drie dagen terug tot de normaalwaarde.

Zowel losartan als de belangrijkste actieve metabooliet hebben een beduidend grotere affiniteit voor de AT₁ receptor dan voor de AT₂ receptor. Op basis van gewicht is de actieve metabooliet 10 tot 40 keer 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 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 noradrenaline.

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.

Hypertensiestudies

In gecontroleerde klinische onderzoeken gaf een eenmaal daagse toediening van losartankalium aan patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie statistisch significante dalingen van systolische en diastolische bloeddruk. Bloeddrukmeting 24 uur na toediening of 5 tot 6 uur na toediening gaf een bloeddrukverlaging over 24 uur te zien; het natuurlijke dagritme werd tegengehouden. Aan het eind van het doseringsinterval was de bloeddrukverlaging 70 tot 80% van het effect dat 5 tot 6 uur na de toediening werd waargenomen.

Stopzetting van losartan bij hypertensieve patiënten leidde niet tot een plotselinge stijging van de bloeddruk (rebound-effect). Ondanks de significante verlaging van de bloeddruk had toediening van losartan geen klinisch significant effect op de hartfrequentie.

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

LIFE-studie

De Losartan Intervention For Endpoint reduction bij hypertensie (LIFE) was een gerandomiseerd, driedubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55 tot 80 jaar met op het ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie. Patiënten werden gerandomiseerd voor eenmaal daags 50 mg losartan of atenolol. Wanneer de streefbloeddruk (<140/90 mm Hg) niet werd gerealiseerd, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd en indien nodig werd vervolgens de dosis losartan of atenolol verhoogd tot eenmaal daags 100 mg. Andere antihypertensiva, met uitzondering van ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten of bètablokkers werden zonnodig toegevoegd om de streefbloeddruk te bereiken.

De gemiddelde duur van de follow-up was 4,8 jaar.

Het primaire eindpunt was de gecombineerde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zoals deze werd gemeten door een verlaging van de gecombineerde incidentie van cardiovasculaire sterfte, beroerte en myocardinfarct. De bloeddruk werd in beide groepen in vergelijkbare mate significant verlaagd. Behandeling met losartan resulteerde in een risicoreductie van 13,0% ($p=0,0021$, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) versus atenolol voor het realiseren van het primaire samengestelde eindpunt. Dit was hoofdzakelijk toe te schrijven aan een verlaging van de incidentie van een beroerte. Behandeling met losartan verminderde het risico op een beroerte met 25% ten opzichte van atenolol ($p=0,001$ 95% betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequenties van cardiovasculaire sterfte en myocardinfarct verschilden tussen de behandelgroepen niet significant.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (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 de bloeddrukverlagende werking van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de tubulaire mechanismen voor terugabsorptie van elektrolyten in de nieren en verhogen daarmee rechtstreeks de uitscheiding van natrium en chloride in nagenoeg dezelfde hoeveelheden.

De diuretische werking van hydrochloorthiazide verlaagt het plasmavolume en verhoogt de plasmarenine-activiteit en aldosteronsecretie waardoor het verlies van kalium en bicarbonaat via de urine toeneemt en het serumkalium daalt. De renine-aldosteronverbinding wordt gemedieerd door angiotensine II, waardoor gelijktijdige toediening met een angiotensine-II-receptorantagonist het kaliumverlies omkeert dat verband houdt met 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 8.629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1.430.833 en 172.462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥ 50.000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25.000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100.000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Losartan

Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en ondergaat het 'first-pass' metabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetabooliet en andere inactieve metaboolieten worden gevormd. De systemische biologische beschikbaarheid van losartan tabletten is ongeveer 33%. De gemiddelde piekwaarden van losartan en zijn actieve metabooliet worden na respectievelijk 1 uur en 3 tot 4 uur bereikt. Gebruik van het geneesmiddelen met een standaard maaltijd had geen klinisch significant effect op het plasmaconcentratieprofiel van losartan.

Verdeling

Losartan

Zowel losartan als zijn actieve metabooliet worden voor ruim 99% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Het verdelingsvolume van losartan is 34 liter. Studies bij ratten wijzen uit dat losartan de bloedhersenbarrière niet of nauwelijks passeert.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide passeert de placentabarrière (maar niet de bloedhersenbarrière) en komt in de moedermelk terecht.

Biotransformatie

Losartan

Ongeveer 14% van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt omgezet in zijn actieve metabooliet. Na orale en intraveneuze toediening van ^{14}C -gelabeld losartan wordt de circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en zijn actieve metabooliet toegeschreven. Minimale omzetting van losartan in zijn actieve metabooliet werd waargenomen bij ongeveer 1% van de onderzochte personen.

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

Eliminatie

Losartan

De plasmaklaring van losartan bedraagt ongeveer 600 ml/min en van zijn actieve metaboliet ongeveer 50 ml/min. De renale klaring van losartan bedraagt ongeveer 74 ml/min en van zijn actieve metaboliet ongeveer 26 ml/min. Bij orale toediening van losartan wordt ongeveer 4% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden en ongeveer 6% als actieve metaboliet in de urine uitgescheiden. De farmacokinetiek van losartan en zijn actieve metaboliet is lineair met orale doses losartankalium tot 200 mg.

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet polyexponentieel af met een terminale halfwaardetijd van respectievelijk 2 en 6 tot 9 uur. Bij eenmaal daagse doses van 100 mg vindt geen significante ophoping plaats van losartan of zijn actieve metaboliet in het plasma.

Losartan en zijn metabolieten worden zowel via de gal als 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 uitgescheiden door de nieren. Bij controle van de plasmaspiegels gedurende tenminste 24 uur werd een plasmahalfwaardetijd tussen de 5,6 en 14,8 uur waargenomen. Tenminste 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden.

Eigenschappen bij patiënten

Combinatietablet van losartan en hydrochloorthiazide

De plasmaconcentraties van losartan en het actieve metaboliet, en de absorptie van hydrochloorthiazide bij oudere hypertensieve patiënten, zijn niet significant anders dan de plasmaconcentratie bij jonge hypertensieve patiënten.

Losartan

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

Uit farmacokinetische studies bleek dat de AUC van losartan in gezonde Japanse en niet-Japanse mannelijke proefpersonen niet anders is. Toch lijkt de AUC van het carboxylzuurmetaboliet (E-3174) verschillend te zijn tussen de twee groepen, met een ongeveer 1,5 maal hogere blootstelling bij Japanse proefpersonen dan bij niet-Japanse personen. De klinische betekenis van deze resultaten is niet bekend.

Losartan noch het actieve metaboliet kunnen met hemodialyse worden verwijderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens, die zijn gebaseerd op conventionele studies van de algemene farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniteit, duiden niet op een bijzonder risico voor de mens. De potentiële toxiciteit van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide werd beoordeeld in chronische

toxiciteitsstudies met een looptijd van zes maanden bij ratten en honden, na orale toediening. De veranderingen die bij de studies werden waargenomen met deze combinatie werden hoofdzakelijk veroorzaakt door het bestanddeel losartan. De toediening van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide induceerde een daling van de parameters voor rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), een stijging van het urea-N in het serum, een afname van het hartgewicht (zonder een histologische correlatie) en gastrointestinale wijzigingen (slijmvliesbeschadiging, membraanlaesies, zweren, erosies, bloedingen).

Er zijn geen bewijzen gevonden van teratogeniciteit bij ratten of konijnen die behandeld werden met de losartan/hydrochloorthiazide combinatie. Foetale toxiciteit bij ratten, hetgeen blijkt uit een lichte toename van de supernemeraire ribben in de F₁ generatie, werd waargenomen wanneer de vrouwtjes voor en tijdens de dracht werden behandeld. Zoals werd waargenomen bij studies met alleen losartan traden foetale en neonatale bijwerkingen op, waaronder renale toxiciteit en foetale sterfte, wanneer zwangere ratten aan het eind van de dracht en/of tijdens de lactatieperiode werden behandeld met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

- Microkristallijn cellulose
- Gepregelatiniseerd maïszetmeel
- Lactosemonohydraat
- Magnesiumstearaat

Omhuiling:

- Hydroxypropylcellulose
- Hypromellose
- Titaandioxide (E171)
- Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium – PVC/PE/PVDC blisterverpakking.

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Kalenderverpakkingen.

28 en 98 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwijdering

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

RVG 100065: Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 50/12,5 mg, filmomhulde tabletten

RVG 100067: Losartankalium/Hydrochloorthiazide Mylan 100/25 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2009

Datum van laatste verlenging: 9 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 10 augustus 2023.