

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 50/12,5 mg, filmomhulde tabletten
Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 100/25 mg, filmomhulde tabletten

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

50/12,5 mg filmomhulde tablet:

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

100/25 mg filmomhulde tablet:

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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.

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 50/12,5 mg

De gebruikelijke onderhoudsdosering is eenmaal daags één tablet

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 50/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg). Voor patiënten die niet voldoende op Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 50 mg/12,5 mg reageren, kan de dosis worden verhoogd naar maximaal 2 tabletten

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 50 mg/12,5 mg per dag of 1 tablet van

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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.

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 100/25 mg

De maximale dosis is 1 tablet Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 100/25 mg per dag.

Over het algemeen wordt het bloeddrukverlagende effect binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de therapie bereikt.

Nierfunctiestoornis en hemodialyse

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 dosering meestal niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (< 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz moet niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz kan met andere antihypertensiva worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water.

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor losartan, sulfonamidederivaten (zoals hydrochloorthiazide) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Therapieresistente hypokaliëmie of hypercalciëmie
- Ernstige leverfunctiestoornis; cholestase en aandoeningen met galstuwung
- 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 < 30ml/min)
- Anurie
- Het gelijktijdig gebruik van Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 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 bij wie in het verleden angio-oedeem is opgetreden (zwellung 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 Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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 of andere medicijnen die het kalium in het serum kunnen verhogen (bijv. producten die trimethoprim bevatten) 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 Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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 Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensinesysteem (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 middelen die door remming van het renine-angiotensine-systeem werken. Daarom wordt gebruik van Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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 middelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken – een risico op ernstige arteriële hypotensie, en (vaak acute) nierfunctiestoornis.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

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

Etnische verschillen

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

Zwangerschap

Tijdens zwangerschap moeten angiotensine-2-receptor antagonist (AIIRA's) niet worden ingesteld. Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIRA's essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden, overgezet worden naar andere bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met AIIRA's direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Hydrochloorthiazide

Hypotensie en gestoorde elektrolyten/vochthuishouding

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

Leverfunctiestoornis

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

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot een week na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

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

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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 overgevoeligheidsreacties optreden met of zonder voorgeschiedenis van allergie of astma bronchiale. Bij gebruik van thiaziden is exacerbatie of activatie van systemische lupus erythematoses gemeld.

Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz bevat lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Losartan

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

Net als met andere geneesmiddelen die angiotensine II of de effecten ervan blokkeren, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, amiloride), kaliumsupplementen, kalium bevattende zoutvervangers of andere medicijnen die het kalium in het serum kunnen verhogen (bijv. producten die trimethoprim bevatten) 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-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen worden behandeld, waaronder selectieve cyclo-oxygenase 2-remmers, kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten tot een verdere afname van de nierfunctie leiden. Deze effecten zijn meestal reversibel.

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.

Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toepassing met onderstaande geneesmiddelen kunnen interacties optreden.

Alcohol, barbituraten, narcotische analgetica en antidepressiva:
Potentiering van orthostatische hypotensie kan optreden.

Bloedsuikerverlagende middelen (orale middelen en insuline):
De behandeling met een thiazide kan van invloed zijn op de glucosetolerantie. Het kan nodig zijn de dosering van de bloedsuikerverlagende middelen aan te passen. Metformine dient voorzichtig toegepast te worden vanwege de kans op melkzuuracidose 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

sulfinyprazon 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, primozide, 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), corticosteroiden, ACTH, laxantia die de darmlediging bevorderen of glycyrrhizine (in zoethout)

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine-2-receptor antagonisten (AIIRA's)

Gebruik van Angiotensine-2-receptor antagonisten (AIIRA's) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Gebruik van AIIRA's is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen eenduidige epidemiologische gegevens over het risico op teratogeniciteit 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 (AIIRAs) kan er voor deze geneesmiddelenklasse een soortgelijk risico bestaan. Tenzij voortzetting van de AIIRA's therapie essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden overgezet worden naar alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik bij de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met AIIRA's direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld.

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

Mocht er tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan AIIRA's hebben plaatsgevonden, dan wordt echo-onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder AIIRA's heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:

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

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

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

*Angiotensine-2-receptor antagonisten (AIIRA's):
Losartan:*

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens het geven van borstvoeding.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. De toediening van hoge doses thiaziden veroorzaakt een intense diurese en kan de melkproductie remmen. Het gebruik van Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens het geven van borstvoeding wordt gebruikt, wordt een zo laag mogelijke dosering aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er is geen humane data beschikbaar.

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/orgaanklassen | 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/orgaanklassen | Bijwerking | Frequentie |
|------------------------------------|--|-------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | anemie, Henoch-Schönlein purpura, ecchymose, hemolyse | soms |
| | trombocytopenie | niet bekend |
| Hartaandoeningen | hypotensie, orthostatische hypotensie, sternalgie, angina pectoris, graad II-AV blok, cerebrovasculaire aandoening, myocardinfarct, palpitaties, aritmie (atriumfibrilleren, sinusbradycardie, tachycardie, ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren) | soms |
| Ooraandoeningen | vertigo, tinnitus | soms |
| Oogaandoeningen | wazig zien, branderige ogen, conjunctivitis, achteruitgang van gezichtsvermogen | soms |
| Maag-darmstelselaandoeningen | buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie | vaak |
| | constipatie, tandpijn, droge mond, winderigheid, gastritis, braken, obstipatie | soms |

| | | |
|---|--|-------------|
| | Intestinaal angio-oedeem | zeldzaam |
| | pancreatitis | niet bekend |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | asthenie, vermoeidheid, pijn op de borst | vaak |
| | oedeem in het gezicht, oedeem, koorts | soms |
| | griepachtige symptomen, malaise | niet bekend |
| Lever- en galaandoeningen | afwijkende leverfunctie | niet bekend |
| Immuunsysteemaandoeningen | overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem waaronder zwelling van de larynx en glottis dat luchtwegobstructie veroorzaakt en/of zwelling van het gezicht, de lippen, de keel en/of de tong; bij sommige van deze patiënten is in het verleden bij gebruik van andere geneesmiddelen, zoals ACE-remmers, angio-oedeem gemeld | zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | anorexie, jicht | soms |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen | spierkramp, rugpijn, pijn in de benen, myalgie | vaak |
| | pijn in de armen, zwelling van de gewrichten, pijn in de knieën, skeletspierpijn, schouderpijn, stijfheid, artralgie, artritis, coxalgie, fibromyalgie, spierzwakte | soms |
| | rabdomyolyse | niet bekend |
| Zenuwstelselaandoeningen | hoofdpijn, duizeligheid | vaak |
| | nervositeit, paresthesie, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope | soms |
| | dysgeusie | niet bekend |
| Psychische stoornissen | insomnia | vaak |
| | angst, angststoornis, paniekstoornis, verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornis, slaperigheid, geheugenstoornis | soms |
| Nier- en urinewegaandoeningen | nierinsufficiëntie, nierfalen | vaak |
| | nachtelijke mictie, frequente urinelozing, urineweginfectie | soms |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | verminderd libido, erectiestoornis/impotentie | soms |

| | | |
|---|---|-------------|
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | hoest, bovensteluchtweginfectie, neusverstopping, sinusitis, sinusaandoening | vaak |
| | pijn in de farynx, faryngitis, laryngitis, dyspneu, bronchitis, bloedneus, rhinitis, respiratoire congestie | soms |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | alopecia, dermatitis, droge huid, erytheem, hevig blozen, lichtgevoeligheid, pruritus, uitslag, urticaria, zweten | soms |
| Bloedvataandoeningen | vasculitis | soms |
| | dosisgerelateerde orthostatische effecten | niet bekend |
| Onderzoeken | hyperkaliëmie, lichte verlaging van hematocriet en hemoglobine, hypoglykemie | vaak |
| | lichte verhoging van serumureum en -creatinine | soms |
| | verhoging van de leverenzymen en bilirubine | zeer zelden |
| | hyponatriëmie | niet bekend |

Hydrochloorthiazide

| Systeem/orgaanklassen | Bijwerking | Frequentie |
|---|---|-------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | agranulocytose, aplastische anemie, hemolitische anemie, leukopenie, purpura, trombocytopenie | Soms |
| Immuunsysteemaandoeningen | anafylactische reactie | Zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie | Soms |
| Psychische stoornissen | slapeloosheid | Soms |
| Zenuwstelselaandoeningen | cefalalgie | Vaak |
| Oogaandoeningen | tijdelijk wazig zien, xanthopsie | Soms |
| | choroïdale effusie, acute myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom | Niet bekend |
| Bloedvataandoeningen | necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis) | Soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | 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 buik, 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 erythematosus | Niet bekend |
| Skeletspier- en bindweefsel­aandoeningen | spierkrampen | Soms |
| Nier- en urinewegaandoeningen | glycosurie, interstitiële nefritis, dysfunctie van de nieren, nierinsufficiëntie | 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 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 Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide Sandoz. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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 overdosering, zou hypotensie en tachycardie zijn; bradycardie kan optreden als gevolg van parasympatische (vagale) stimulatie. Mocht symptomatische hypotensie optreden, moet ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Losartan en de actieve 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 werken op het renine-angiotensinesysteem; Angiotensine II-receptor (Type AT₁)-antagonisten en diuretica, ATC Code: C09DA 01

Losartan-Hydrochloorthiazide

De componenten van Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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-II-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 Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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 Kaliumlosartan/Hydrochloorthiazide 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.

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

Bij toediening van losartan neemt door het wegvallen van de negatieve terugkoppeling door angiotensine II op de renineafgifte de plasmarenineactiviteit (PRA) toe. Toename van de PRA leidt tot een verhoging van het angiotensine II in het plasma. Ondanks deze toenames blijven de bloeddrukverlagende activiteit en onderdrukking van het plasma-aldosteron gehandhaafd, wat wijst op een effectieve blokkering van de angiotensine II-receptor. Na stopzetting van losartan keerden de PRA- en angiotensine II-waarden binnen drie dagen naar de uitgangswaarden terug. Zowel losartan als de belangrijkste actieve metaboliet heeft een veel grotere affiniteit voor de AT1-receptor dan voor de AT2-receptor. Op basis van gewicht is de actieve metaboliet 10 tot 40 maal actiever dan losartan.

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

Bij niet-diabetische hypertensiepatiënten met proteïnurie geeft toediening van kaliumlosartan een significante vermindering van de proteïnurie, fractionele excretie van albumine en IgG. Losartan handhaaft de glomerulaire filtratiesnelheid en vermindert de 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 significante effecten 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, triple-blind, 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)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

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

Hydrochloorthiazide

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

Na oraal gebruik begint de diurese binnen 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 ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ 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 het geneesmiddel 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 ¹⁴C-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 metaboliet significante accumulatie in het plasma op. Losartan en zijn metabolieten worden zowel met de gal als met de urine uitgescheiden. Na een orale dosis van ¹⁴C-gelabeld losartan bij de mens wordt ongeveer 35 % van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 58 % in de 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 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 studies tonen aan dat de AUC van losartan in gezonde Japanse mannen en gezonde niet-Japanse mannen hetzelfde is. Echter, de AUC van de carboxylzuurmetaboliet (E-3174) lijkt verschillend te zijn in de twee groepen, met een ongeveer 1,5-voud hogere blootstelling bij Japanse mannen vergeleken met niet-Japanse mannen. De klinische betekenis van deze resultaten is niet bekend.

Losartan en 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/hydrochoorthiazide. 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

50/12,5 mg, filmomhulde tabletten

Omhuiling van de tablet:

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
IJzeroxide geel (E172).
Titaandioxide (E171).

100/25 mg, filmomhulde tabletten

Omhuiling van de tablet:

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
IJzeroxide geel (E172).
Titaandioxide (E171).
Macrogol (400)
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

50/12,5 mg filmomhulde tabletten

Bliester: Bewaren beneden 30°C.

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

100/25 mg filmomhulde tabletten

Alu/Alu blister: Bewaren beneden 30°C.

ACLAR/Alu blister: 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 Alu/Alu of ACLAR/Alu blisterverpakking of in een HDPE fles met of zonder een moeilijk te openen door kinderen PP schroefdop.

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

Blister (eenheidsdosis): 50 filmomhulde tabletten

Fles: 100, 250 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 100343 (50/12,5 mg)

RVG 100367 (100/25 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 augustus 2009

Datum van laatste hernieuwing: 1 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 januari 2025