


Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 1 van 21

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5 mg, filmomhulde tabletten
Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 100/12,5 mg, filmomhulde tabletten
Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 100/25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5 mg:
Elke tablet bevat 50 mg losartankalium en 12,5 mg hydrochloorthiazide (HCTZ).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 111 mg lactosemonohydraat.

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 100/12,5 mg:
Elke tablet bevat 100 mg losartankalium en 12,5 mg hydrochloorthiazide (HCTZ).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 222 mg lactosemonohydraat.

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 100/25 mg:
Elke tablet bevat 100 mg losartankalium en 25 mg hydrochloorthiazide (HCTZ).
Hulpstof: Elke tablet bevat 222 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5 mg
Geel gekleurde, ovale, met schuine rand, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'E' aan de ene zijde en '48' aan de andere zijde.

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 100/12,5 mg
Witte, ovale, met schuine rand, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'F' aan de ene kant en '74' aan de andere zijde.


Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 100/25 mg
Geel gekleurde, ovale, met schuine rand, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'E' aan de ene kant en '49' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide is geïndiceerd 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

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 2 van 21

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. (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

De gebruikelijke onderhoudsdosering van Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide is eenmaal daags één tablet Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg). Voor patiënten die niet voldoende op Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg reageren kan de dosis worden verhoogd naar 1 tablet Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) eenmaal daags. De maximale dosis is 1 tablet Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 100 mg/25 mg eenmaal daags. Over het algemeen wordt het bloeddrukverlagende effect binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de therapie bereikt. Voor die patiënten die naar 100 mg Kaliumlosartan zijn getitreerd en bij wie de bloeddruk verder moet worden verlaagd, is Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 100/12,5 (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) beschikbaar.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten:

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (dat wil zeggen creatinineklaring 30-50 ml/min) hoeft de aanvangsdosis niet te worden aangepast. Tabletten losartan/hydrochloorthiazide worden niet aanbevolen voor hemodialysepatiënten. Tabletten losartan/HCTZ mogen niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (dat wil zeggen creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie:

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

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis:

Losartan/HCTZ is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij ouderen

Voor ouderen hoeft de dosering meestal niet te worden aangepast.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar):

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


Wijze van toediening

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide kan met andere hypertensiva worden toegediend (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide tabletten moeten heel worden doorgeslikt met een glas water.

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 3 van 21

- 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 galstuwning
- Refractaire hyponatriëmie
- Symptomatische hyperurikemie/jicht
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstige nierfunctiestoornis (dat wil zeggen creatinineklaring < 30ml/min)
- Anurie
- Het gelijktijdig gebruik van Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 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 (zwellen van het gelaat, lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Hypotensie en intravasculaire volumedepletie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan optreden bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie als gevolg van krachtige diuretische therapie, zoutbeperkt dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen moeten vóór toediening van tabletten Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 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 kalium en de creatinineklaring zorgvuldig worden gecontroleerd; met name patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en zoutvervangers met kalium, of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprim-bevattende geneesmiddelen) 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/Hydrochlorothiazide bij patiënten met een voorgeschiedenis van een lichte tot matige leverfunctiestoornis voorzichtig worden toegepast. Er is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis geen therapeutische ervaring met losartan, daarom is Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

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

Net als met andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden zijn er ook verhogingen in het bloedureum en serumcreatinine gemeld bij patiënten met een bilaterale

nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enkele nier; deze veranderingen in nierfunctie kunnen na stopzetting van de therapie reversibel blijken. Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enkele nier moet losartan met voorzichtigheid worden toegepast.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren over het algemeen niet op bloeddrukverlagende middelen die door remming van het renine-angiotensinesysteem werken. Daarom wordt gebruik van Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 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


AIIRA moet niet gestart worden tijdens zwangerschap.. Tenzij voortzetting van de behandeling met losartan/HCTZ 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 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.

Hydrochlorothiazide

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 5 van 21

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, bijvoorbeeld 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 bijnadklier 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/Hydrochlorothiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Overige

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

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).

Oogaandoeningen

Choroïdale effusie, acute myopie en secundaire gesloten hoek glaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen hiervan zijn een acuut verminderd zicht of oogpijn. Kenmerkend is dat deze symptomen optreden binnen enkele uren tot weken na de eerste inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten hoek glaucoom kan leiden tot een blijvend verlies van het zicht. Als eerste stap wordt de geneesmiddelen inname zo snel als mogelijk stopgezet. Een onmiddellijke medische of chirurgische interventie moet overwogen worden als de intra-oculaire druk niet onder controle kan gebracht worden. Allergie voor sulfonamiden of penicilline is een risico verhogende factor om acuut gesloten hoek glaucoom te ontwikkelen.

Acute respiratoire toxiciteit

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

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen, zoals galactose-intolerantie, Totale-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie


Losartan

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

Net als met andere middelen die angiotensine II of de effecten ervan blokkeren, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, amiloride), kaliumsupplementen, of zoutvervangers met kalium, of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprim-bevattende geneesmiddelen) 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 serumlithium 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 eerder bestaande nierfunctiestoornis. De combinatie moet met voorzichtigheid gegeven worden, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het controleren

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 7 van 21

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-angiotensinealdosteronsysteem (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, baclofeen, 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/HCTZ-tabletten.

Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toepassing met onderstaande middelen kunnen interacties optreden.

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

Bloedsuikerverlagende middelen (orale middelen en insuline):

De behandeling met een thiazide kan de glucosetolerantie beïnvloeden. 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

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:

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 relaxantia van musculatuur.

Lithium:

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

Geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van jicht (probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Aanpassing van de dosis van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn omdat hydrochloorthiazide het serum urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties van allopurinol verhogen.

Anticholinergica (zoals atropine, biperideen)

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door verlaging van de gastrointestinale 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/hydrochloorthiaziden wordt toegediend met geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium (bijvoorbeeld digitalis glycosiden en anti-aritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder bepaalde antiaritmica), waarbij hypokaliëmie een predisponerende factor is voor torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

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

Calciumzouten

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 9 van 21

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 laboratoriebepalingen

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 of laxativa die de darmlediging bevorderen of glycyrrizine (dat zich in drop/zoethout bevindt)

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine II-receptor antagonisten (AIIRA's):

Gebruik van 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 (AIIRA's) kan er voor deze geneesmiddelenklasse een soortgelijk risico bestaan. Tenzij voortzetting van de AIIRA 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 zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 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 ook rubriek 5.3). Mocht er tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan AIIRA's hebben plaatsgevonden, wordt echo-onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochlorothiazide

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

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 10 van 21

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 II-receptor antagonisten (AIIRA's): Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo tijdens het geven van borstvoeding, daarom wordt het gebruik van Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding genieten de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Hydrochlorothiazide

Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de moedermelk in kleine hoeveelheden. Thiaziden in hoge doseringen die intense diurese kan remmen de melkproductie. Het gebruik van losartan/hydrochloorthiazide tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als losartan/hydrochloorthiazide wordt gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, moet de dosis zo laag mogelijk te houden.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn waar van toepassing naar orgaan systeem klasse 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 het ALT	zelden


Additionele bijwerkingen die zijn gezien bij één van de individuele bestanddelen van losartan/hydrochlorothiazide zijn als volgt:

Losartan

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

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, Henoch-Schönlein purpura, ecchymose, hemolyse	Soms
	Trombocytopenie	Niet bekend
Hartaandoeningen	hypotensie, orthostatische hypotensie, sternalgie, angina pectoris, graad II-AV blok, cerebrovasculaire aandoening, myocardinfarct, palpitaties, aritmie (atriumfibrilleren, sinusbradycardie, tachycardie, ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren)	Soms
Ooraandoeningen	Vertigo, tinnitus	Soms
Oogaandoeningen	Wazig zien, branderige ogen, conjunctivitis, achteruitgang van gezichtsvermogen	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie	Vaak
	Constipatie, tandpijn, droge mond, winderigheid, gastritis, braken, obstipatie	Soms
	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;	Zelden

	bij sommige van deze patiënten is in het verleden bij gebruik van andere geneesmiddelen, zoals ACE-remmers, angio-oedeem gemeld	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie, jicht	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	spierkramp, rugpijn, pijn in de benen, myalgie	Vaak
	pijn in de armen, zwelling van de gewrichten, pijn in de knieën, skeletspierpijn, schouderpijn, stijfheid, artralgie, artritis, coxalgie, fibromyalgie, spierzwakte	Soms
	Rabdomyolyse	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid	Vaak
	Nervositeit, paresthesie, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope	Soms
	Dysgeusie	Niet bekend
Psychische stoornissen	Insomnia	Vaak
	angst, angststoornis, paniekstoornis, verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornis, slaperigheid, geheugenstoornis	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	nierinsufficiëntie, nierfalen	Vaak
	nachtelijke mictie, frequente urinelozing, urineweginfectie	Soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	verminderd libido, erectiestoornis/impotentie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkassen 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	Soms

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 13 van 21


	serumureum en -creatinine	
	verhoging van de leverenzymen en bilirubine	Zeer zelden
	hyponatriëmie	Niet bekend

Hydrochlorothiazide:

<u>Systeem/orgaanklassen</u>	<u>Bijwerking</u>	<u>Frequentie</u>
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)	<u>Niet bekend</u>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, leukopenie, purpura, trombocytopenie	<u>Soms</u>
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	<u>Zelden</u>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie	<u>Soms</u>
Psychische stoornissen	<u>Slapeloosheid</u>	<u>Soms</u>
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Cefalalgie</u>	<u>Vaak</u>
<u>Oogaandoeningen</u>	<u>Tijdelijk wazig zien, xanthopsie</u>	<u>Soms</u>
	<u>Choroïdale effusie, acute myopie, en secundaire geslotenhoekglaucoom</u>	<u>Niet bekend</u>
Bloedvataandoeningen	necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)	<u>Soms</u>
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Ademhalingsmoeilijkheden, waaronder pneumonitis en longoedeem	<u>Soms</u>
	Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	<u>Zeer zelden</u>
Maagdarmsstelselaandoeningen	sialoadenitis, spasmen, irritatie van de buik, misselijkheid, braken, diarree, constipatie	<u>Soms</u>
Lever- en galaandoeningen	icterus (intrahepatische cholestase), pancreatitis	<u>Soms</u>
Huid- en onderhuidaandoeningen	lichtgevoeligheid, urticaria, toxische epidermale necrolyse	<u>Soms</u>
	cutane lupus erythematosus	<u>Niet bekend</u>
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	spierkrampen	<u>Soms</u>
Nier- en urinewegaandoeningen	glycosurie, interstitiële nefritis, nierfunctiestoornis, nierfalen	<u>Soms</u>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, duizeligheid	<u>soms</u>

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 14 van 21

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van een overdosering met Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 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 volgens vastgestelde procedures.

Losartan

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

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

Hydrochlorothiazide

De meest voorkomende waargenomen tekenen en symptomen zijn die welke worden veroorzaakt door elektrolytendepletie (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 hydrochlorothiazide door hemodialyse wordt verwijderd is niet vastgesteld.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN


5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptor (Type ATI)-antagonist en diureticum
ATC Code: C09DA 01

Losartan-Hydrochlorothiazide

Werkingsmechanisme

De componenten van Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide veroorzaakt een toename van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en de angiotensine-IIconcentratie en een afname van het serumkalium, terwijl losartan alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II blokkeert, waaronder remming van de aldosteronsecretie. Hierdoor zou het aan hydrochlorothiazide toegeschreven kaliumverlies beperkt kunnen worden.

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 15 van 21

In het algemeen geeft losartan een geringe 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/Hydrochlorothiazide 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 Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide 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.

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide geeft 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 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 veel weefsels wordt aangetroffen (bijvoorbeeld vasculaire gladde spieren, de bijniere, 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

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 16 van 21

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 de circulerende spiegels aldosteron en norepinefrine. Bij deze hartfalenpatiënten was het optreden van hypotensie dosisafhankelijk.

Hypertensiestudies

In gecontroleerd klinisch onderzoek gaf een eenmaaldaagse toediening van losartan aan patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie een statistisch significante vermindering van de systolische en diastolische bloeddruk. Meting van de bloeddruk 24 uur na de dosis ten opzichte van 5-6 uur na de dosis liet zien dat de bloeddruk gedurende 24 uur verlaagd werd; het natuurlijke diurnale ritme bleef behouden. Aan het einde van het doseringsinterval was de bloeddrukverlaging ongeveer 70-80% van het effect dat 5-6 uur na de dosis werd gezien.

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


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

LIFE-studie

De Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE-studie) was een gerandomiseerd, 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 eenmaal daags of atenolol 50 mg eenmaal daags. Als de streefbloeddruk (<140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd en werd dan waar nodig de dosis losartan verhoogd naar 100 mg eenmaal daags. 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

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 17 van 21

beroerte. Behandeling met losartan verminderde het risico op beroerte met 25% ten opzichte van 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 ACEremmer 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 eindorgaanschade. 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.


Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide 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 ($\geq 50 000$

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 18 van 21

mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Losartan

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

Verdeling

Losartan

Zowel losartan als de actieve metabooliet worden voor $\geq 99\%$ 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.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide 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-tertrazolglucuronide.

Eliminatie

Losartan

De plasmaklaring van losartan en zijn actieve metabooliet is ongeveer 600 ml per minuut respectievelijk 50 ml per minuut. De renale klaring van losartan en de actieve metabooliet is ongeveer 74 ml per minuut respectievelijk 26 ml per minuut. Na orale toediening van losartan wordt ongeveer 4% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden en 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.

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 19 van 21

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet meervoudig exponentieel af met een terminale halfwaardetijd van ongeveer twee uur respectievelijk 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 feces.

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 carcinogene potentie wijzen niet op bijzondere gevaren voor mensen. De toxische potentie 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 correlaat) en gastro-intestinale veranderingen (mucosaleasies, ulcera's, erosies, bloedingen). Er waren geen aanwijzingen voor teratogeniciteit bij ratten of konijnen die werden behandeld met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide. Bij wijfjesratten die voor en tijdens de dracht werden behandeld, werd foetale toxiciteit gezien, zoals bleek uit een geringe verhoging van het aantal boventallige ribben in de F₁-generatie. Zoals is waargenomen in onderzoeken met alleen losartan traden ongunstige foetale en neonatale reacties op, waaronder niertoxiciteit en sterfte van de foetus, als drachtige ratten behandeld werden in de late fase van de dracht en/of lactatie werden behandeld met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide.

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 20 van 21

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
Watervrij colloïdaal silica
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Hypromellose 6cP (E464)
Titaandioxide (E171)
Chinolinegeel aluminiumlak (E104) [alleen in 50 mg/12,5 mg & 100 mg/25 mg]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide is beschikbaar in witte opaque PVC / PE/ PVDC - Aluminium blisterverpakkingen en HDPE tablettencontainers

Verpakkingsgroottes:

Blisterverpakking: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 280 en 500 filmomhulde tabletten
Tablettencontainer: 14, 30 en 500 filmomhulde tabletten


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5, 100/12,5, 100/25mg filmomhulde tabletten RVG 105983, 105984, 105985	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 21 van 21

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

Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 50/12,5 mg	RVG 105983
Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 100/12,5 mg	RVG 105984
Kaliumlosartan/Hydrochlorothiazide Aurobindo 100/25 mg	RVG 105985

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

6 september 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 en 5.3: 3 mei 2023.