

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg losartankalium en 12,5 mg hydrochloorthiazide (HCTZ).

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactosemonohydraat: 111,50 mg  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten.  
Afmetingen van de tabletten: ongeveer 11,9 x 6,2 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Losartankalium/Hydrochloorthiazide is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten bij wie de bloeddruk met alleen losartan of hydrochloorthiazide onvoldoende verlaagd wordt. “(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)”.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening: oraal gebruik.

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Ipca 50/12,5 mg filmomhulde tabletten kunnen met andere hypertensiva worden toegediend.

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Ipca 50/12,5 mg filmomhulde tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water.

Losartankalium/Hydrochloorthiazide Ipca 50/12,5 mg filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

#### Dosering

#### **Hypertensie**

Losartan en hydrochloorthiazide zijn niet bedoeld voor gebruik als aanvangstherapie, maar voor patiënten bij wie de bloeddruk met alleen losartankalium of hydrochloorthiazide onvoldoende wordt verlaagd. “(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)”.

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

Als dat klinisch gepast is, kan een directe overstap van monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende verlaagd wordt.

De gebruikelijke onderhoudsdosering van Losartankalium/Hydrochloorthiazide tabletten is eenmaal daags één tablet Losartankalium/Hydrochloorthiazide 50/12,5 mg. Voor patiënten die niet voldoende op Losartankalium/Hydrochloorthiazide 50/12,5 mg reageren, kan de dosering worden verhoogd naar Losartankalium/Hydrochloorthiazide 100/25 mg (dat wil zeggen twee tabletten van Losartankalium/Hydrochloorthiazide 50mg/12.5 mg). De maximale dosering is Losartankalium/Hydrochloorthiazide 100/25 mg per dag. Over het algemeen wordt het bloeddrukverlagende effect binnen drie tot vier weken na aanvang van de therapie bereikt.

#### **Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en hemodialysepatiënten**

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring 30-50 ml/min) hoeft de aanvangsdosis niet te worden aangepast. Losartan en hydrochloorthiazide tabletten worden niet aanbevolen voor hemodialysepatiënten. Losartankalium/Hydrochloorthiazide tabletten mogen niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

#### **Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie**

Een volume- en/of natriumdepletie moet voor toediening van Losartankalium/Hydrochloorthiazide tabletten worden gecorrigeerd.

#### **Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie**

Losartankalium/Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

#### **Gebruik bij ouderen**

Voor ouderen hoeft de dosering meestal niet te worden aangepast.

#### **Gebruik bij kinderen en adolescenten (<18 jaar)**

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

### **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 leverinsufficiëntie; cholestase en galwegobstructies;
- Refractaire hyponatriëmie;
- Symptomatische hyperurikemie/jicht;

- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6);
- Ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring < 30 ml/min);
- Anurie.
- “Het gelijktijdig gebruik van Losartankalium/Hydrochloorthiazide Ipc 50/12,5 mg filmomhulde tabletten met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).”

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### **Losartan**

##### **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.

##### ***Angio-oedeem***

Patiënten bij wie in het verleden angio-oedeem is opgetreden (zwellen van het gelaat, de 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, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen moeten vóór toediening van Losartankalium/Hydrochloorthiazide tabletten worden gecorrigeerd (zie rubriek 4.2 en 4.3).

##### ***Gestoorte elektrolytenhuishouding***

Een gestoorde elektrolytenhuishouding komt vaak voor bij patiënten met nierinsufficiëntie, 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 nauwlettend in de gaten worden gehouden.

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en kaliumbevattende zoutvervangers samen met losartan/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

##### ***Leverinsufficiëntie***

Op grond van farmacokinetische gegevens die wijzen op een sterk verhoogde plasmaconcentratie van losartan bij cirrotische patiënten, dienen tabletten Losartankalium/Hydrochloorthiazide bij patiënten met een voorgeschiedenis van lichte tot matige leverinsufficiëntie met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er is bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie geen therapeutische ervaring met losartan. Om die reden zijn

Losartankalium/Hydrochloorthiazide tabletten gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

### ***Nierinsufficiëntie***

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

Net als met andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden zijn verhogingen in het bloedureum en serumcreatinine ook 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-aldosteronsysteem werken. Daarom wordt het gebruik van Losartankalium/Hydrochloorthiazide 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 nierinsufficiëntie, is er – net als met andere middelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem inwerken – een risico op ernstige arteriële hypotensie, en (vaak acute) nierinsufficiëntie.

### ***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***

Conform de waarnemingen met ACE-remmers, verlagen losartan en de andere angiotensinereceptorblokkers de bloeddruk bij negroïde mensen ogenschijnlijk minder effectief dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

### ***Zwangerschap***

Er mag geen behandeling met angiotensinereceptorblokkers (ARB's) worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met ARB's van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden, worden overgezet op andere bloeddrukverlagende behandelingen waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan tijdens de

zwangerschap veilig is. Als er een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ARB's direct worden stopgezet en moet, waar nodig, een alternatieve behandeling worden ingesteld (zie rubriek 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**

#### ***Niet-melanome huidkanker***

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

#### ***Hypotensie en gestoorde elektrolyten-/vochthuishouding***

Net als met alle antihypertensieve therapie kan bij sommige patiënten symptomatische hypotensie optreden. Patiënten moeten worden geobserveerd op klinische verschijnselen van een gestoorde vocht- of elektrolytenhuishouding, zoals volumedepletie, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie. Er kan sprake zijn van een gestoorde vocht- of elektrolytenhuishouding tijdens bijkomende ziekteverschijnselen als diarree of braken. 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 latente diabetes mellitus zichtbaar worden.

Thiaziden kunnen calciumexcretie in de urine verlagen en kunnen intermitterende en geringe verhogingen van de serumcalciumspiegel veroorzaken. Sterke hypercalciëmie kan wijzen op verborgen hyperparathyreoïdie. Voordat de functie van de bijnier wordt onderzocht, moet de behandeling met thiaziden worden stopgezet.

In samenhang met diuretische therapie met thiaziden kunnen de cholesterol- en triglyceridespiegels stijgen.

Behandeling met thiaziden kan bij bepaalde patiënten hyperurikemie en/of jicht uitlokken. Omdat losartan het urinezuur verlaagt, zwakt losartan in combinatie met hydrochloorthiazide de door het diureticum geïnduceerde hyperurikemie af.

### ***Leverinsufficiëntie***

Thiaziden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie of progressief leverlijden, omdat dit intrahepatische cholestase kan veroorzaken en omdat geringe veranderingen in de vocht- en elektrolytenhuishouding hepatisch coma kunnen veroorzaken.

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.

Losartankalium/Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 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.

### ***Hulpstof***

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Losartan**

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

Net als met andere middelen die angiotensine II of de effecten ervan blokkeren, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, amiloride), kaliumsupplementen of zoutvervangers met kalium de serumkaliumspiegel verhogen. Gelijktijdig gebruik van deze middelen 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 angiotensinereceptorblokkers de serumlithiumspiegel zorgvuldig worden gecontroleerd.

Als angiotensine II-receptorantagonisten gelijktijdig met NSAID's (d.w.z. 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-receptorantagonisten of diuretica en NSAID's kan leiden tot een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen en verhoging van de serumkaliumspiegel, vooral bij patiënten met een eerder bestaande nierinsufficiëntie. De combinatie moet met voorzichtigheid gegeven worden, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en controle van de nierfunctie bij het begin van het gelijktijdig gebruik en periodiek daarna, moet overwogen worden.

Bij sommige patiënten met nierinsufficiëntie die met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen worden behandeld, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten tot een verdere afname van de nierfunctie leiden. Deze effecten zijn meestal reversibel.

“De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II- receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie 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 veroorzaken, zoals tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen en amifostine: gelijktijdig gebruik met deze middelen die de bloeddruk verlagen, als hoofd- of bijwerking, kunnen het risico op hypotensie vergroten.

### **Hydrochloorthiazide**

Bij gelijktijdig gebruik met onderstaande middelen kunnen interacties optreden:

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

Orthostatische hypotensie kan versterkt worden.

#### ***Antidiabetica (orale middelen en insuline)***

De behandeling met een thiazide kan van invloed zijn op de glucosetolerantie. Het kan nodig zijn de dosering van het antidiabeticum aan te passen. Metformine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt vanwege de kans op lactaatacidose die wordt geïnduceerd door met hydrochloorthiazide in verband gebracht mogelijk functioneel nierfalen.

#### ***Andere antihypertensiva***

Additief effect.

#### ***Colestyramine en colestipolharsen***

De absorptie van hydrochloorthiazide wordt verminderd door de aanwezigheid van harsen die tot de anionenwisselaars behoren. Enkelvoudige doses colestyramine- of colestipolhars binden hydrochloorthiazide waardoor de absorptie uit het maag-darmkanaal afneemt met respectievelijk 85 en 43%.

### ***Corticosteroiden, ACTH***

Versterkte elektrolytendepletie, met name hypokaliëmie.

### ***Pressoramines (bijv. adrenaline)***

Mogelijk een verminderde reactie op vasopressoren, maar niet voldoende om het gebruik van pressoramines al bij voorbaat uit te sluiten.

### ***Niet-depolariserende spierverslappers (bijv. tubocurarine)***

Mogelijk versterkte reactie op de spierverslapper.

### ***Lithium***

Diuretica verminderen de renale klaring van lithium en vergroten het risico op 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 de urinezuurconcentratie in het serum kan verhogen. Verhoging van de dosis probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

### ***Anticholinergica (zoals atropine, biperideen)***

Verhogen 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 uitscheiding van cytotoxica verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

### ***Salicylaten***

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

### ***Methyldopa***

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

### ***Ciclosporine***

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

### ***Digitalisglycosiden***

Door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het optreden van door digitalis veroorzaakte hartritme stoornissen in de hand werken.

### ***Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen in de serumkaliumspiegel***

Periodieke controle van de serumkaliumspiegel en het ECG is aanbevolen wanneer losartan/hydrochloorthiazide wordt toegediend met geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen in de serumkaliumspiegel (bijv. digitalisglycosiden en antiaritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsade de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren



(waaronder bepaalde antiaritmica), waarbij hypokaliëmie een predisponerende factor is voor torsade de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia-antiaritmica (zoals kinidine, hydrokinidine, disopyramide);
- Klasse III-antiaritmica (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 de serumcalciumspiegel verhogen als gevolg van een verminderde uitscheiding. Als calciumsupplementen voorgeschreven moeten worden, moet de serumcalciumspiegel 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 jodiumproduct. Patiënten moeten vóór toediening gerehydrateerd worden.

### ***Amfotericine B (parenteraal), corticosteroïden, ACTH, laxemiddelen of glycyrrhizinezuur (zoethoutwortelextract)***

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### ***Zwangerschap***

Gebruik van ARB's wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Gebruik van ARB's is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn geen eenduidige epidemiologische gegevens over het risico op teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een geringe verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten (ARB's) kan er voor deze geneesmiddelenklasse een soortgelijk risico bestaan. Tenzij voortzetting van de behandeling met ARB's van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden, worden overgezet op andere bloeddrukverlagende behandelingen waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan tijdens de zwangerschap veilig is.

Als er een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ARB's direct worden stopgezet en moet, waar nodig, een alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met ARB's tijdens het tweede en derde trimester bij mensen foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie ook rubriek 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek').

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

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

De ervaringen met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap zijn beperkt, met name tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Dierstudies hebben onvoldoende gegevens opgeleverd.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Gezien het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, een gestoorde elektrolytenhuishouding en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziekteverloop heeft.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in zeldzame situaties waarin er geen andere behandeling mogelijk is.

### **Borstvoeding**

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van tabletten Losartankalium/Hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding, wordt het gebruik van tabletten Losartankalium/Hydrochloorthiazide niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding te verkiezen, vooral bij het zogen van een pasgeboren of premature zuigeling.

Hydrochloorthiazide wordt bij mensen in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hoge doses thiaziden die een sterke toename van de diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van tabletten Losartankalium/Hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als er toch tabletten Losartankalium/Hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt, dient de dosis zo laag mogelijk te worden gehouden.

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

Er zijn geen studies gedaan naar beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Maar als men moet autorijden of machines moet bedienen, moet bedacht worden dat duizeligheid of slaperigheid soms tijdens bloeddrukverlagende therapie kunnen optreden, vooral na instelling van de behandeling of als de dosis net is verhoogd.

## 4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn, wanneer van toepassing, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de volgende conventie:

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

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

Soms:  $\geq 1/1.000, \leq 1/100$ ;

Zelden:  $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$ ;

Zeer zelden:  $\leq 1/10.000$ ,

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

In klinische studies met losartankaliumzout en hydrochloorthiazide zijn er geen voor deze combinatie specifieke bijwerkingen waargenomen. De bijwerkingen bleven beperkt tot die eerder met losartankalium en/of hydrochloorthiazide zijn gemeld.

In gecontroleerde klinische studies naar essentiële hypertensie was duizeligheid de enige geneesmiddelgerelateerde gemelde bijwerking die met een hogere incidentie dan placebo optrad bij 1% of meer van de met losartan/hydrochloorthiazide behandelde patiënten.

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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis	Zelden
Onderzoeken	Hyperkaliëmie, verhoging van ALAT	Zelden

De bijwerkingen die zijn gezien bij één van de individuele bestanddelen en die mogelijke bijwerkingen kunnen zijn van losartankalium/hydrochloorthiazide zijn als volgt:

### Losartan

De volgende bijwerkingen van losartan werden tijdens klinische studies en in de postmarketingperiode gemeld:

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, Henoch-Schönlein-purpura, ecchymose, hemolyse	Soms
	Trombocytopenie	Onbekend
Hartaandoeningen	Hypotensie, orthostatische hypotensie, sternalgie, angina pectoris, tweedegraads AV-blok, beroerte, myocardinfarct, palpitaties, aritmie (atriumfibrilleren, sinusbradycardie, tachycardie, ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren)	Soms

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo, tinnitus	Soms
Oogaandoeningen	Wazig zien, branderige/prikkerige ogen, conjunctivitis, achteruitgang van gezichtsvermogen	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie	Vaak
	Constipatie, tandpijn, droge mond, winderigheid, gastritis, braken, obstipatie	Soms
	Pancreatitis	Onbekend
	Intestinaal angio-oedeem	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid, pijn op de borst	Vaak
	Oedeem in het gezicht, oedeem, koorts	Soms
	Griepachtige symptomen, malaise	Onbekend
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctie	Onbekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem met inbegrip van zwelling van de larynx en glottis met luchtwegobstructie en/of zwelling van het gezicht, de lippen, de keel en/of tong; bij sommige van deze patiënten is in het verleden melding gemaakt van angio-oedeem in verband met de toediening van andere geneesmiddelen, waaronder ACE-remmers	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia, jicht	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Spijkramp, rugpijn, pijn in de benen, myalgie	Vaak
	Pijn in de armen, zwelling van de gewrichten, pijn in de knieën, musculoskeletale pijn, schouderpijn, stijfheid, artralgie, artritis, coxalgie, fibromyalgie, zwakte van de spieren	Soms
	Rabdomyolyse	Onbekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Vaak
	Nervositeit, paresthesie, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope	Soms
	Dysgeusie	niet bekend
Psychische stoornissen	Insomnia	Vaak
	Angst, angststoornissen, paniekaanvallen, verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornissen, slapeloosheid, geheugenstoornissen	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierinsufficiëntie, nierfalen	Vaak
	Nycturie, toegenomen urinefrequentie, urineweginfectie	Soms
Voortplantingsstelsel- en	Verminderd libido, erectiele	Soms

borstaandoeningen	disfunctie/impotentie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest, infectie van de bovenste luchtwegen, neusverstopping, sinusitis, sinusaandoeningen	Vaak
	Pijn in de farynx, faryngitis, laryngitis, dyspneu, bronchitis, epistaxis, rinitis, respiratoire congestie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, dermatitis, droge huid, erytheem, hevig blozen, gevoeligheid voor licht, pruritus, uitslag, urticaria, zweten	Soms
Bloedvataandoeningen	Vasculitis	Soms
	Dosisafhankelijke effecten	niet bekend
Onderzoeken	hyperkaliëmie, lichte verlaging van hematocriet en hemoglobine, hypoglykemie	Vaak
	Lichte verhoging van serumureumspiegel en serumcreatininespiegel	Soms
	Verhoging van de leverenzymen en bilirubine	Zeer zelden
	Hyponatriëmie	Onbekend

#### Hydrochloorthiazide

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	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).	niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, leukopenie, purpura, trombocytopenie	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie	Soms
Psychische stoornissen	Insomnia	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Cefalalgie	Vaak
Oogaandoeningen	Voorbijgaand wazig zien, xanthopsie	Soms
	choroïdale effusie	frequentie niet bekend
Bloedvataandoeningen	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademhalingsnood waaronder pneumonitis en longoedeem	Soms

Maagdarmstelselaandoeningen:	Sialoadenitis, spasmen, maagirritatie, 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
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spiërkrampen	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Glucosurie, interstitiële nefritis, disfunctie van de nieren, nierfalen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, duizeligheid	Soms

#### **Melden 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](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van een overdosering met Losartankalium/Hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met Losartankalium/Hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten dient te worden stopgezet en de patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd. Aanbevolen maatregelen zijn het opwekken van emesis als de inname recent is en correctie van de dehydratie, gestoorde elektrolytenhuishouding, hepatisch coma en hypotensie aan de hand van vastgestelde procedures.

#### ***Losartan***

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

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

#### ***Hydrochloorthiazide***

De meest voorkomende waargenomen klachten en verschijnselen zijn de verschijnselen die veroorzaakt worden 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 kan worden verwijderd is niet vastgesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-antagonist met diureticum, ATC-code: C09DA01

#### **Losartan/Hydrochloorthiazide**

De componenten van Losartankalium/Hydrochloorthiazide tabletten 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. Daarnaast veroorzaakt het diuretische effect van hydrochloorthiazide een toename van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en de angiotensine II-concentratie en een afname van de serumkaliumconcentratie. Toediening van losartan blokkeert alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II en zou door remming van de aldosteronsecretie, het aan hydrochloorthiazide toegeschreven kaliumverlies kunnen beperken.

Het is aangetoond dat Losartan een transiënt uricosurisch effect heeft. Het is aangetoond dat hydrochloorthiazide een matige stijging van urinezuur veroorzaakt; de combinatie van losartan en hydrochloorthiazide heeft de neiging om de door het diureticum geïnduceerde hyperurikemie af te zwakken.

De bloeddrukverlagende werking van Losartankalium/Hydrochloorthiazide tabletten houdt 24 uur aan. In klinische studies van tenminste een jaar, bleef de bloeddrukverlagende werking bij een onafgebroken behandeling gehandhaafd. Ondanks de significante bloeddrukdaling had toediening van Losartankalium/Hydrochloorthiazide tabletten geen klinisch belangrijk effect op de hartfrequentie. In klinische studies bleek na 12 weken therapie dat losartan 50 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg de zittend gemeten dalwaarde voor diastolische bloeddruk met gemiddeld tot 13,2 mmHg had verlaagd.

Losartankalium/Hydrochloorthiazide tabletten geven 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 zijn effectief bij alle gradaties 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 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 gladdespiercellen.

Losartan blokkeert selectief de AT1-receptor. *In vitro* en *in vivo* blokkeren losartan en zijn farmacologisch actieve carboxylzuurmetabolië 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 veroorzaakt 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 toe. Toename van de plasmarenineactiviteit 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 plasmarenineactiviteitswaarden en angiotensine II-waarden binnen drie dagen naar de uitgangswaarden terug.

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

In een studie die specifiek was opgezet om de incidentie van hoest te beoordelen bij patiënten die werden behandeld met losartan in vergelijking met patiënten die met ACE-remmers werden behandeld, was de incidentie van hoest die werd gemeld door patiënten die losartan of hydrochloorthiazide kregen vergelijkbaar 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 vergelijkbaar (3,1%) met 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 losartankalium een significante vermindering van de proteïnurie, fractionele excretie van albumine en IgG. Losartan handhaaft de glomerulaire filtratiesnelheid en vermindert de filtratiefraction. Over het algemeen veroorzaakt losartan een verlaging van de serumurinezuurconcentratie (meestal <0,4 mg/dl), die bij chronische therapie aanhoudt.

Losartan heeft geen effect op autonome reflexen en geen aanhoudend effect op de plasmaspiegel van norepinefrine.

Bij patiënten met linkerventrikelfalen gaven doses van 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 patiënten met hartfalen was het optreden van hypotensie dosisafhankelijk.

### **Hypertensiestudies**

In gecontroleerde klinische studies veroorzaakte een eenmaal daagse toediening losartan aan patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie een statistisch significante verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk. Metingen van de bloeddruk 24 uur na toediening van de dosis werden vergeleken met metingen die 5-6 uur na toediening waren uitgevoerd. Hieruit bleek dat de bloeddrukverlaging gedurende 24 uur aanhield; 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 gerandomiseerde, driedubbelblinde, actief gecontroleerde studie 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 wanneer nodig de dosering losartan of atenolol vervolgens verhoogd naar 100 mg eenmaal daags. Er werden waar nodig andere antihypertensiva, met uitzondering van ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten of bètablokkers, toegevoegd om de streefbloeddruk te bereiken.

De gemiddelde follow-upduur was 4,8 jaar.

Het primaire eindpunt was de combinatie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gemeten op grond van een afname van de 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) in vergelijking met atenolol voor patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten. Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een vermindering van 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.

“In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) 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 bestuderen 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 aldosteronsecretie, met als gevolg een toename van het kalium- en bicarbonaatverlies in de urine en een afname van de serumkaliumconcentratie. De renine-aldosteronlink wordt gemedieerd door angiotensine II en daarom zorgt gelijktijdige toediening van een angiotensine II-receptorantagonist ervoor dat het kaliumverlies dat gepaard gaat met thiazidediuretica wordt tegengegaan.

Na oraal gebruik begint de diurese binnen 2 uur met een piek na ongeveer 4 uur en deze houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan; het bloeddrukverlagende effect houdt tot 24 uur aan.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

#### ***Losartan:***

Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en vindt het first-pass-effect plaats, waarbij een actieve carboxylzuurmetaboliet en andere inactieve metabolieten worden gevormd. De systemische biologische beschikbaarheid van losartan-tabletten is ongeveer 33%. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metaboliet worden na respectievelijk 1 uur en 3-4 uur bereikt. Er was geen klinisch significant effect op het

plasmaconcentratieprofiel van losartankalium wanneer het geneesmiddel werd toegediend met een standaard maaltijd.

### Distributie

#### ***Losartan:***

Zowel losartan als de actieve metaboliet worden voor meer dan of gelijk aan 99% aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk albumine. Het verdelingsvolume van losartan is 34 liter. Uit studies 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 metaboliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld losartankalium wordt circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en de actieve metaboliet toegeschreven. Bij ongeveer 1% van de onderzochte mensen was er sprake van minimale omzetting van losartan in de actieve metaboliet.

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

### Eliminatie

#### ***Losartan:***

De plasmaklaring van losartan en zijn actieve metaboliet is respectievelijk ongeveer 600 ml per minuut en 50 ml per minuut. De renale klaring van losartan en zijn actieve metaboliet is respectievelijk ongeveer 74 ml per minuut en 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 metaboliet in de urine uitgescheiden. De farmacokinetiek van losartan en de actieve metaboliet is lineair bij orale doses losartankalium tot 200 mg.

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet meervoudig exponentieel af met een terminale halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 2 uur en 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 <sup>14</sup>C-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 nieren 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**

#### ***Losartankalium/hydrochloorthiazide combinatietablet:***

De concentraties losartankalium en actieve metaboliet in het plasma en de absorptie van hydrochloorthiazide die bij oudere hypertensiepatiënten werden waargenomen, verschilden niet significant van de concentraties die 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 toonden aan dat de AUC van losartan bij Japanse en niet-Japanse gezonde mannelijke proefpersonen gelijk was. De AUC van de carboxylzuurmetaboliet (E-3174) lijkt echter wel verschillend te zijn bij de twee groepen, met een ongeveer 1,5 keer zo grote blootstelling bij de Japanse proefpersonen dan bij de niet-Japanse proefpersonen. 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**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van algemene farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Het toxische potentieel van de combinatie van losartan/hydrochloorthiazide na orale toediening is in tot 6 maanden durende studies naar chronische toxiciteit bij ratten en honden beoordeeld, en de in deze studies met de combinatie waargenomen veranderingen werden voornamelijk veroorzaakt door de losartancomponent. De toediening van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide veroorzaakte een verlaging van de parameters voor de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), een verhoging van het ureum-N in het serum, een verlaging van het hartgewicht (zonder histologisch correlaat) en gastro-intestinale veranderingen (slijmvlieslaesies, ulcera, erosie en bloedingen).

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern:

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (Avicel PH 101)  
Gepregelatineerd zetmeel (maïs)  
Maïszetmeel (gedroogd)  
Watervrij colloïdaal silicium  
Magnesiumstearaat

Filmlaag:  
Hypromellose 15cps  
Titaniumdioxide - E171  
Gezuiverd talk  
Macrogol 6000  
Chinolinegeel aluminiumlak E104

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

PVDC/PVC-aluminium blisterverpakkingen van 14, 28, 56 of 98 tabletten in een doosje.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 56 of 98 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**

Ipca Produtos Farmaceuticos Unipessoal Lda  
Rua Jose Nogueira Vaz  
Lote 104-Lj Esq 2625-099  
Povoa de Santa Iria  
Portugal

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

RVG 111595

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 2013

Hernieuwing van de vergunning: 27 maart 2018

**10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.8; 24 februari 2025