

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Losartankalium/HCT Xiromed 50/12,5 mg, filmomhulde tabletten  
Losartankalium/HCT Xiromed 100/25 mg, filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITIEVE SAMENSTELLING**

Losartankalium/HCT Xiromed 50/12,5 mg, filmomhulde tabletten  
Elke tablet bevat 50 mg losartankalium, gelijk aan 45,76 mg losartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide (HCT).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 70,31 mg lactosemonohydraat.

Losartankalium/HCT Xiromed 100/25 mg, filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 100 mg losartankalium, gelijk aan 91,52 mg losartan en 25 mg hydrochloorthiazide (HCT).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 140,61 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Losartankalium/HCT Xiromed 50/12,5 mg, filmomhulde tabletten: Ronde, geelkleurige, filmomhulde tablet (diameter 8,1 mm).

Losartankalium/HCT Xiromed 100/50 mg, filmomhulde tabletten: Ronde, geelkleurige, filmomhulde tablet (diameter 10,7 mm).

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Losartankalium/HCT Xiromed is geïndiceerd voor behandeling van essentiële hypertensie (verhoogde bloeddruk), bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende geregeld kan worden door een behandeling met alleen hydrochloorthiazide of alleen losartan.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

Hypertensie

Losartan en hydrochloorthiazide is niet bedoeld voor gebruik als aanvangsbehandeling, maar voor patiënten bij wie de bloeddruk met alleen losartankalium of alleen hydrochloorthiazide onvoldoende wordt verlaagd. Dosis titratie met de individuele bestanddelen (losartan en hydrochloorthiazide) wordt aanbevolen.

Indien klinisch aangewezen, mag er direct omgeschakeld worden van een monotherapie naar de vaste combinatie bij patiënten van wie de bloeddruk anders niet goed kan geregeld worden.

De gebruikelijke onderhoudsdosering is eenmaal daags één tablet van Losartankalium/HCT Xiromed 50/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg).

Voor patiënten die niet voldoende reageren op Losartankalium/HCT Xiromed 50/12,5 mg kan de dosis worden verhoogd naar een tablet Losartankalium/HCT Xiromed 100/25 mg eenmaal daags. De maximale dosering is een tablet Losartankalium/HCT Xiromed 100/25 mg eenmaal daags. Over het algemeen wordt het bloeddrukverlagende effect binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de therapie bereikt. Voor patiënten die naar 100 mg losartan zijn getitreerd en bij wie de bloeddruk verder moet worden verlaagd, is losartan 100 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg beschikbaar. Losartan 100 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg is niet beschikbaar voor Losartankalium/HCT Xiromed. Deze sterkte is wel beschikbaar bij andere producten.

### Speciale populaties

*Gebruik bij ouderen:* Voor ouderen hoeft de dosering meestal niet te worden aangepast.

*Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten:* Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring 30-50 ml/min) hoeft de aanvangsdosis niet te worden aangepast. Tabletten losartankalium met hydrochloorthiazide worden niet aanbevolen voor hemodialysepatiënten. Tabletten losartan/HCT mogen niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (d.w.z.. creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

*Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie:* Een volume- en/of natriumdepletie moet voor toediening van tabletten losartan/hydrochloorthiazide worden gecorrigeerd.

*Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis:* Losartan/HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

### Pediatrische patiënten

*Gebruik bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar):*

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

### Wijze van toediening

Losartankalium/hydrochloorthiazide kan samen met andere antihypertensiva worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

De tablet moet worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een glas water). Losartankalium/hydrochloorthiazide kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor losartan, sulfonamidederivaten (zoals hydrochloorthiazide) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Therapieresistente hypokaliëmie of hypercalciëmie.
- Ernstige leverfunctiestoornis; cholestase en aandoeningen met galstuwning.
- 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/HCT Xiromed 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

###### *Angio-oedeem*

Patiënten bij wie in het verleden angio-oedeem is opgetreden (zwellings 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 Losartankalium/HCT Xiromed tabletten worden gecorrigeerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

###### *Gestoorde 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, zoutvervangers met kalium of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprimbevattende 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 van losartan bij cirrotische patiënten, moeten Losartankalium/HCT Xiromed tabletten 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 zijn Losartankalium/HCT Xiromed tabletten 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-angiotensine-aldosteronsysteem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie, gemeld (met name bij patiënten bij wie de nierfunctie afhangt van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, zoals die met ernstige hartinsufficiëntie of 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 niet op bloeddrukverlagende middelen die door remming van het renine-angiotensine-systeem werken. Daarom wordt gebruik van losartankalium met hydrochloorthiazide tabletten niet aanbevolen.

#### *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.

#### *Coronaire hartziekte en cerebrovasculaire ziekte*

Net als met alle antihypertensiva kan een extreme bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekte tot een 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*

Een behandeling met AIIRA's mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een voortzetting van de behandeling met AIIRA's als essentieel wordt ingeschat, zou er, in het geval van patiënten die zwanger wensen te worden, omgeschakeld moeten worden naar alternatieve behandelingen van verhoogde bloeddruk, waarvan de veiligheid in geval van zwangerschap wel degelijk (al) aangetoond is. Wanneer vastgesteld is dat u zwanger bent, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet, en, indien wenselijk, moet er een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

#### *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.

#### Hydrochloorthiazide

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

Net als met alle antihypertensieve therapie kan bij sommige patiënten symptomatische hypotensie optreden. Patiënten moeten worden geobserveerd op klinische tekenen van een gestoorde vocht- of elektrolytenhuishouding, bv. 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.

#### *Metabolische en endocriene effecten*

Behandeling met thiazide 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 hyperparathyroidie. Voordat de functie van de bijnierschilddklier wordt onderzocht, moet de thiazide worden stopgezet.

In samenhang met diuretische therapie met thiaziden kunnen de cholesterol en triglyceriden spiegels 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. Losartankalium/HCT Xiromed tabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

#### *Niet-melanome huidkanker*

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

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

#### *Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom*

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen, waaronder acuut optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn treden meestal op binnen uren of weken na starten met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stoppen met innemen van het geneesmiddel. Overweging van directe medicamenteuze of operatieve behandelingen kan nodig zijn als de intraoculaire druk niet onder controle te brengen is.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn.

#### *Acute respiratoire toxiciteit*

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

#### *Overige*

Bij patiënten die thiaziden krijgen kunnen overgevoelighedsreacties optreden met of zonder voorgeschiedenis van allergie of asthma bronchiale.

Bij gebruik van thiaziden is exacerbatie of activatie van systemische lupus erythematosus gemeld.

#### *Hulpstof*

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke galactose- intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie 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, 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-receptor antagonist het serum lithium zorgvuldig worden gecontroleerd.

Als angiotensine II-antagonisten gelijktijdig met NSAIDs (te weten selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en niet-selectieve NSAIDs) worden toegediend, kan het bloeddrukverlagende effect worden afgezwakt. Gelijktijdig gebruik van angiotensine II antagonist of diuretica en NSAIDs kan leiden tot een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen en verhoging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een eerder bestaande nierfunctiestoornis. De combinatie moet met voorzichtigheid gegeven worden, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het controleren van de nierfunctie bij het begin van het gelijktijdig gebruik en periodiek daarna, moet overwogen worden.

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

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in

vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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

#### Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toepassing met onderstaande middelen kunnen interacties met thiazidediuretica optreden.

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

*Bloedsuikerverlagende middelen (orale middelen en insuline)*  
De behandeling met een thiazide kan van invloed zijn op de glucosetolerantie. Het kan nodig zijn de dosering van de bloedsuikerverlagende middelen aan te passen. Metformine moet voorzichtig worden toegepast vanwege de kans op melkzuurvergiftiging die wordt geïnduceerd door mogelijk functioneel nierfalen in samenhang met de hydrochloorthiazide.

*Andere antihypertensiva*  
Additief effect.

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

*Corticosteroiden, ACTH*  
Elektrolytenuitscheiding met name hypokaliëmie.

*Pressoramines (bv. adrenaline)*  
Mogelijk een verminderde reactie op pressoramines maar niet voldoende om hun toepassing al bij voorbaat uit te sluiten.

*Niet-depolariserende relaxantia van de skeletspieren (bv. 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 (bv. probenecide, sulfinpyrazon, 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 gastro-intestinale motiliteit en snelheid van de maaglediging.

*Cytotoxica (zoals cyclofosfamide, methotrexaat)*

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxica verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

#### *Salicylaten*

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

#### *Methyldopa*

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

#### *Cyclosporine*

Gelijktijdige behandeling met cyclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties verhogen.

#### *Digitalis glycosiden*

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 van het serumkalium*

Periodieke controle van het serumkalium en het ECG is aanbevolen wanneer losartan/hydrochloorthiazide wordt toegediend met geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium (bv. digitalis glycosiden en anti-aritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder enkele anti-aritmica), 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)
- Enkele antipsychotica (zoals thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, primozide, haloperidol, droperidol)
- Overige (zoals bepridil, cisapride, defemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

#### *Calciumzouten*

Thiazidediuretica kunnen het serumcalcium verhogen als gevolg van een verminderde uitscheiding. Als calciumsupplementen voorgeschreven moeten worden, moet het serumcalcium worden gecontroleerd en moet de dosis calcium op geleide daarvan worden aangepast.

#### *Invloed op laboratoriumbepalingen*

Vanwege hun effect op het calciummetabolisme, kunnen thiaziden interfereren met bij schildklierfunctietesten (zie rubriek 4.4).

#### *Carbamazepine*

Risico op symptomatische hyponatriëmie. Klinische en biologische controle is vereist.

#### *Contraststoffen met jodium*

In geval van een door een diureticum veroorzaakte dehydratie bestaat er een verhoogde kans op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van het product met jodium. Patiënten moeten vóór toediening gerehydrateerd worden.

*Amfotericine B (parenteraal), corticosteroiden, ACTH, laxantia die de darmlediging bevorderen of glycyrrizine (dat zich in drop/zoethout bevindt)*



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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap:

###### *Angiotensine II-receptor antagonisten (AIIRA's):*

Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonist is gecontra-indiceerd gedurende 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-receptor remmers (AIIRA's) kan er voor deze geneesmiddelenklasse een soortgelijk risico bestaan. Tenzij voortzetting van de angiotensinereceptorblokkerende therapie essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden overgezet worden naar alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik bij de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met AIIRA's direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's tijdens het tweede en derde trimester bij mensen fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaken (zie 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 AIIRA's heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

###### *Hydrochloorthiazide:*

Er bestaat weinig ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het eerste trimester. Het onderzoek op dieren is niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placentabarière. Gezien het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester de doorbloeding van placenta en foetus in het gedrang brengen en gevolgen hebben voor de foetus en de pasgeborene, zoals geelzucht, verstoorde elektrolytenhuishouding en trombocytopenie.

Gezien het risico van verlaagd plasmavolume en hypoperfusie van de placenta zonder gunstig effect op het verloop van de ziekte, mag hydrochloorthiazide niet gebruikt worden voor de behandeling van zwangerschapoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, met uitzondering van zeldzame situaties waarin geen enkele andere behandeling gebruikt kan worden.

##### Borstvoeding:

###### *Angiotensine II-receptor antagonisten (AIIRA's)*

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Losartankalium/HCT Xiromed tijdens de borstvoeding, is Losartankalium/HCT Xiromed niet aanbevolen. Alternatieve behandelingen waarvan de veiligheid wel aangetoond is, zijn te verkiezen tijdens de borstvoeding, in het bijzonder tijdens de borstvoeding van een pasgeboren of prematuur kind.

### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiaziden kunnen door sterke diuresis de melkproductie remmen. Het gebruik van Losartankalium/HCT Xiromed wordt tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Als Losartankalium/HCT Xiromed tijdens het geven van borstvoeding wordt gebruikt, wordt een zo laag mogelijke dosering aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines moet rekening gehouden worden met dat duizeligheid of slaperigheid soms voorkomt tijdens een behandeling met bloeddrukverlagende middelen, in het bijzonder bij de aanvang van de behandeling of wanneer de dosis wordt verhoogd.

### **4.8 Bijwerkingen**

Onderstaande bijwerkingen zijn, waar van toepassing, geklassificeerd volgens het systeem van orgaanklassen en frequentie van voorkomen, volgens de volgende conventies:

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

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

Soms:  $\geq 1/1.000, < 1/100$

Zelden  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Zeer zelden:  $< 1/10.000$ ,

niet bekend (kan niet worden geschat, op basis van de beschikbare gegevens).

In klinische studies met losartankalium en hydrochloorthiazide werden er geen bijwerkingen vastgesteld die specifiek aan deze combinatie van stoffen zijn verbonden. De bijwerkingen bleven beperkt tot deze die al eerder werden vastgesteld met losartankalium en/of hydrochloorthiazide.

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

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

#### *Lever- en galaandoeningen*

Zelden: hepatitis

#### *Onderzoeken*

Zelden: hyperkaliëmie, verhoging van het ALT

De bijwerkingen die zijn gezien bij één van de individuele bestanddelen en die mogelijk ook bijwerkingen zijn van losartankalium/hydrochloorthiazide, zijn als volgt:

#### **Losartan:**

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

#### *Bloedaandoeningen en lymfestelselaandoeningen*

Soms: anemie (bloedarmoede), puntvormige bloedingen ('Henoch-Schönlein purpura'), ecchymose, hemolyse

Niet bekend: Trombocytopenie

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

Zelden: overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem waaronder zwelling van het strottenhoofd en de glottis welke luchtwegobstructie veroorzaakt en/of zwelling van het gezicht, lippen, keel en/of tong; in sommige patiënten werd angio-oedeem gemeld in het verleden in combinatie met de toediening van andere geneesmiddelen, waaronder ACE inhibitors.

#### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Soms: anorexia, jicht

#### *Psychische stoornissen*

Vaak: slapeloosheid

Soms: angst, angststoornissen, paniekstoornissen (wekerende paniekaanvallen), verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornissen, slaperigheid, verstoord geheugen

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Soms: zenuwachtigheid, paresthesie, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope

Niet bekend: dysgeusie

#### *Oogaandoeningen*

Soms: troebel zicht, brandend/stekend gevoel in oog, conjunctivitis (oogbindvliesontsteking), verminderde scherpte van zicht

#### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Soms: vertigo, oorsuizen (tinnitus)

#### *Hartaandoeningen*

Soms: Hypotensie, orthostatische hypotensie (bij op- of rechtstaan), sternalgie (pijn in het borstbeen), angina pectoris, 'grade II-AV block', ischemische beroerte ('cerebrovasculair accident'), myocardiaal infarct, palpitations (kloppingen, bevingen, trekkingen), hartritmestoornissen (voorkamerfibrilleren, sinus-bradycardie (trage hartslag), tachycardia (snelle hartslag), ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillaties)

#### *Bloedvataandoeningen*

Soms: vaatontsteking (vasculitis)

Niet bekend: dosisafhankelijke orthostatische effecten

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: hoesten, infectie van bovenste luchtwegen, nasale congestie, sinusitis, sinusaandoeningen

Soms: keelpijnen, faryngitis (keelontsteking), laryngitis, kortademigheid (dyspneu), bronchitis, neusbloedingen, rhinitis, respiratoire congestie

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie

Soms: constipatie, tandpijn, droge mond, flatulentie, gastritis, braken, obstipatie

Zelden: intestinaal angio-oedeem

Niet bekend: pancreatitis

#### *Lever- en galaandoeningen*

Niet bekend: verstoringen van de leverfunctie

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: haaruitval, dermatitis, droge huid, rode uitslag, blozen (rood aanlopen), gevoeligheid t.o.v. licht, jeuk, netelroos, huiduitslag, zweten

#### *Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen*

Vaak: spierkrampen, rugpijn, pijn in benen, spierpijn (myalgie)  
Soms: pijn in armen, opzwellen van gewrichten, pijn in knie, pijnlijke skeletspieren, schouderpijn, stijfheid, gewrichtspijnen (arthralgie), artritis, pijn in de heup (coxalgie), fibromyalgie, verzwakte spieren  
Niet bekend: rabdomyolyse

#### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Vaak: nierfalen en nierfunctiestoornis  
Soms: verhoogde waterlozing 's nachts, verstoorde plasfrequentie, urineweginfectie

#### *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Soms: verminderde libido, erectiele disfunctie/impotentie

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Vaak: krachteloosheid (astenie), vermoeidheid, pijn op de borst  
Soms: gezichtsoedeem, oedeem, koorts  
Niet bekend: griep-achtige symptomen en malaise

#### *Onderzoeken*

Vaak: hyperkaliëmie, matige terugval van hematocriet en hemoglobine, hypoglykemie  
Soms: matige verhoging van serumwaarden voor ureum en creatinine  
Zeer zelden: verhoging van leverenzymen en bilirubine  
Niet bekend: hyponatriëmie

### **Hydrochloorthiazide**

#### *Bloedaandoeningen en lymfestelselaandoeningen*

Soms: Agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, leukopenie, bloeduitstortingen (purpura), trombopenie.

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

Zelden: anafylactische reacties

#### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Soms: Anorexia, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie

#### *Psychische stoornissen*

Soms: slapeloosheid

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: cefalalgie (pijn in hoofd)

#### *Oogaandoeningen*

Soms: tijdelijk troebel zicht, xanthopsie (alles geel gekleurd zien)  
Niet bekend: choroïdale effusie, acute myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom

#### *Bloedvataandoeningen*

Soms: necrotiserende angiitis (ontsteking van de bloedvaten, vasculitis, cutane vasculitis)

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Soms: ademhalingsproblemen, met inbegrip van pneumonitis en longoedeem  
Zeer zelden: 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Soms: sialoadenitis (ontsteking van speekselklier), spasmen, maagirritatie, misselijkheid, braken, diarree, constipatie

#### *Lever- en galaandoeningen*

Soms: icterus (hepatogene icterus, 'intrahepatic cholestasis'), pancreatitis

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: gevoeligheid voor licht, urticaria, toxische epidermale necrolyse

Niet bekend: cutane lupus erythematosus

#### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeninge*

Soms: spierkrampen

#### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Soms: glucosurie (suiker in urine), interstitiële nefritis, gestoorde nierfunctie, nierfalen

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Soms: koorts, duizeligheid

#### *Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

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).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

### **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met Losartankalium/HCT Xiromed. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met Losartankalium/HCT Xiromed moet worden stopgezet en de patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd. Aanbevolen maatregelen zijn het opwekken van emesis als de inname recent is, en correctie van dehydratie, gestoorde elektrolytenhuishouding, hepatische coma en hypotensie door vastgestelde procedures.

#### Losartan

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

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

#### Hydrochloorthiazide

De meest voorkomende waargenomen tekenen en symptomen worden veroorzaakt door elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van een

excessieve diurese. Als ook digitalis is toegediend kunnen hartritmestoornissen door hypokaliëmie worden geaccentueerd.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

**Farmacotherapeutische categorie:** Angiotensine-II-antagonisten en diuretica, ATC-code: C09 DA 01.

#### Combinatie van losartankalium/hydrochloorthiazide

Losartankalium/hydrochloorthiazide is een combinatie van een angiotensine II-receptor antagonist, namelijk losartankalium, en een thiazide-diureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze bestanddelen blijkt een additief bloeddrukverlagend effect te hebben en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen. Dit effect wordt toegeschreven aan de complementaire werking van beide componenten. Het diuretische effect van hydrochloorthiazide veroorzaakt een toename van de plasmarenineactiviteit, een toename van de aldosteronsecretie, afname van serumkalium en toename van de angiotensine-II- concentratie. Toediening van losartan blokkeert alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II, waaronder remming van de aldosteronsecretie. Hierdoor zou het aan hydrochloorthiazide toegeschreven kaliumverlies beperkt kunnen worden.

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

Het bloeddrukverlagende effect van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide houdt gedurende 24 uur aan. In klinische studies van minstens een jaar bleef de bloeddrukverlagende werking bij een onafgebroken behandeling gehandhaafd. Ondanks de significante bloeddrukdaling had toediening van losartan/hydrochloorthiazide geen klinisch significant effect op de hartfrequentie. In klinische onderzoeken bleek na 12 weken therapie met losartan 50 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg dat de dalwaarde van de zittend gemeten diastolische bloeddruk met een gemiddelde tot 13,2 mmHg was verlaagd.

Losartan en hydrochloorthiazide 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 is effectief bij alle gradaties van hypertensie.

#### Losartan

Losartan (kaliumzout) is een synthetische, oraal actieve angiotensine II-receptor antagonist (type AT<sub>1</sub>). Angiotensine II, een krachtige bloedvatvernauwer, is het primaire actieve hormoon van het renine-angiotensinesysteem en een belangrijke determinant in de pathofysiologie van hypertensie. Angiotensine II bindt aan de AT<sub>1</sub>-receptor, die in vele weefsels wordt aangetroffen (bijv. vasculaire gladde spieren, de bijnieren, de nieren en het hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, waaronder vasoconstrictie en de afgifte van aldosteron. Angiotensine II stimuleert ook de proliferatie van gladde spiercellen.

Losartan (kaliumzout) blokkeert selectief de AT<sub>1</sub>-receptor. In vitro en in vivo blokkeren zowel losartankalium als de farmacologische actieve carboxylzuurmetaboliet, E-3174, alle effecten van angiotensine-II die fysiologisch relevant zijn, onafhankelijk van de oorsprong of de syntheseweg.

Losartan (kaliumzout) heeft geen agonistisch effect en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie een belangrijke rol spelen. Bovendien geeft losartankalium geen remming van het ACE (kininase-II), het enzym dat bradykinine afbreekt. Daarom is er geen versterking van door bradykinine gemedieerde effecten.

Tijdens een behandeling met losartankalium leidt het onderdrukken van het negatieve feedback mechanisme van angiotensine II op de secretie van renine tot een verhoogde plasma-renine-activiteit (PRA). Deze verhoging van het PRA leidt tot een verhoging van angiotensine II in plasma. Ondanks deze verhogingen blijven de bloeddrukverlagende activiteit en de vermindering van aldosteron in het plasma behouden, wat wijst op een effectieve blokkering van de angiotensine II-receptor. Na stopzetting van de behandeling met losartankalium keerden de waarden voor PRA en angiotensine II binnen drie dagen tot de normaalwaarde terug.

Zowel losartankalium als de voornaamste actieve metaboliet hebben een beduidend grotere affiniteit voor de AT<sub>1</sub>-receptor dan voor de AT<sub>2</sub>-receptor. De actieve metaboliet is 10 tot 40 keer werkzamer dan losartan op een gewichtsbasis.

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

Bij niet-diabetische hypertensiepatiënten met proteïnurie geeft toediening van 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 geeft losartan een verlaging van het serumurinezuur (meestal < 0,4 mg/dl), die bij chronische therapie aanhoudt.

Losartan heeft geen effect op autonome reflexen en geen aanhoudend effect op het plasma noradrenaline.

Bij patiënten met linkerventrikelfalen gaven de doses 25 mg en 50 mg losartan positieve hemodynamische en neurohormonale effecten, gekarakteriseerd door een toename van de cardiale index en afnames van de pulmonale capillaire wiggedruk, systemische vaatweerstand, gemiddelde systemische arteriële druk en hartfrequentie en een verlaging van de circulerende spiegels aldosteron en norepinefrine. Bij deze hartfalenpatiënten was het optreden van hypotensie dosisafhankelijk.

#### *Studies m.b.t. hypertensie*

In gecontroleerd klinisch onderzoek gaf een eenmaal daagse 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 toediening of 5-6 uur na toediening gaf een bloeddrukverlaging over 24 uur te zien; het natuurlijke dagritme werd daarbij behouden. Aan het einde van het doseringsinterval was de bloeddrukverlaging ongeveer 70-80% van het effect dat 5-6 uur na de toediening werd gezien.

Stopzetten van behandeling met losartankalium gaf bij patiënten met een hoge bloeddruk geen plotselinge verhoging van de bloeddruk (terugslag). Ondanks de significante verlaging van de bloeddruk had losartankalium geen klinisch significant effect op het hartritme.

Losartan (kaliumzout) is evenzeer werkzaam bij mannen als bij vrouwen, en bij jongere (minder dan 65 jaar oud) en oudere hypertensiepatiënten.

#### *LIFE-studie*

De Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE-studie) was een gerandomiseerd, tripelblind, met actieve stof gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan losartan 50 mg éénmaal daags of atenolol 50 mg 1 maal 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 of atenolol verhoogd naar eenmaal per dag 100 mg. Andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten of bèta-blokkers werden waar nodig toegevoegd om de streefbloeddruk te bereiken.

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

Het primaire eindpunt was een samengestelde van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gemeten op grond van vermindering van gecombineerde incidentie van cardiovasculaire sterfte, beroerte en myocardinfarct. In beide groepen werd de bloeddruk significant naar een vergelijkbaar niveau verlaagd. Behandeling met losartan gaf een risicoreductie van 13,0 % ( $p=0.021$ , 95%, betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) versus atenolol voor patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten. Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een vermindering in de incidentie van beroerte. Behandeling met losartan verminderde het risico op beroerte met 25 % t.o.v. atenolol ( $p=0.001$ , 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequentie van cardiovasculaire sterfte en myocardinfarct verschilde tussen de behandelingsgroepen niet significant.

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

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

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

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

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

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



hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

### Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een thiazide-diureticum. Het mechanisme voor het bloeddrukverlagende effect van thiazide-diuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de mechanismen voor reabsorptie van elektrolyten in de niertubuli, wat direct de uitscheiding verhoogt van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden.

De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine-activiteit, en verhoogt de uitscheiding van aldosteron, met als gevolg een sterker verlies van kalium en bicarbonaat via de urine en een afname van serumkalium. De koppeling renine-aldosteron verloopt o.i.v. angiotensine II en het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptor antagonist zal in feite het kaliumverlies, gekoppeld aan thiazide-diuretica, omkeren.

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 ongeveer 24 uur aan.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

#### Losartan

Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en ondergaat het 'first pass'-metabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetabooliet en andere inactieve metaboolieten worden gevormd. De biologische beschikbaarheid van losartan tabletten is ongeveer 33%. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metabooliet worden na 1 uur resp. 3-4 uur bereikt.

Er was geen klinisch significant effect op het plasmaconcentratie-profiel van losartan als het geneesmiddel werd toegediend met een standaardmaaltijd.

### Distributie

#### Losartan

Losartan en zijn actieve metabooliet worden voor  $\geq 99\%$  gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk albumine. Het distributievolume van losartankalium is 34 liter. Uit onderzoek bij ratten blijkt dat losartan de bloed-hersenbarrière niet of nauwelijks passeert.

### Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide passeert de placenta maar niet de bloed-hersenbarrière en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

### Biotransformatie

#### Losartan

Ongeveer 14% van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt in de actieve metaboliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld losartan wordt de radioactiviteit van circulerend plasma voornamelijk toegeschreven aan losartankalium en zijn actieve metaboliet. Bij ongeveer 1% van de onderzochte mensen werd een lage omzetting van losartankalium in de actieve metaboliet waargenomen.

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 bedraagt ongeveer 600 ml/minuut resp. 50 ml/minuut. De renale klaring van losartan en de actieve metaboliet is ongeveer 74 ml per minuut resp. 26 ml per minuut.

Na orale toediening van losartan wordt ongeveer 4% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden en wordt ongeveer 6% van de dosis als actieve metaboliet in de urine uitgescheiden. De farmacokinetiek van losartan en de actieve metaboliet is tot 200 mg oraal toegediende losartankalium lineair.

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties voor losartan en zijn actieve metaboliet polyexponentieel af met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 2 uur resp. 6-9 uur. Bij een eenmaal daagse dosering van 100 mg treedt er noch van losartan, noch van de actieve metaboliet significante accumulatie in het plasma op.

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

### Karakteristieken bij de patiënten

#### *Losartan-hydrochloorthiazide*

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

#### *Losartan*

Na orale toediening bij patiënten met milde 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 in Japanse en niet-Japanse gezonde mannelijke proefpersonen niet anders is. Echter lijkt de AUC van de carboxylzuur metaboliet (E-3174) verschillend te zijn tussen de beide groepen, met een ongeveer 1,5-voudig hogere blootstelling bij Japanse proefpersonen dan bij 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**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van algemene farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Het toxisch potentieel van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide werd onderzocht in chronische toxiciteitsstudies met een tijdsduur tot zes maanden met ratten en honden, na orale toediening, en de waargenomen veranderingen van de combinatie in deze studies bleken voornamelijk afkomstig te zijn van de losartan-component. De toediening van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide leidde tot een vermindering van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), een verhoging van ureum-N in het serum, een verminderd hartgewicht (zonder histologische wisselwerking) en gastro-intestinale veranderingen (slijmvliesletsel, maagzweren, erosies, bloedingen).

Er was geen bewijs voor misgeboorten of aangeboren afwijkingen ('teratogenese') bij ratten en/of konijnen, die behandeld werden met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide. Foetale toxiciteit bij ratten, zoals een lichte toename van de supernumeraire ribben bij de F1-generatie, werd waargenomen als de vrouwtjes voorafgaand aan en tijdens de dracht werden behandeld. Evenals in onderzoek met alleen losartan traden foetale en neonatale bijwerkingen op, waaronder niertoxiciteit en dode foetussen, wanneer zwangere ratten werden behandeld met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide tijdens de laatste fase van de dracht en/of de lactatieperiode.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkern:**

- Microkristallijne cellulose
- Gepregelatiniseerd maïszetmeel
- Lactosemonohydraat
- Magnesiumstearaat

#### **Omhuiling:**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Losartankalium/HCT Xiromed 50/12,5 mg, filmomhulde tabletten: 3 jaar.

Losartankalium/HCT Xiromed 100/25 mg, filmomhulde tabletten: 3 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

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

Aluminium-PVC/PE/PVDC blisters.  
HDPE flessen

Losartankalium/HCT Xiromed 50/12,5 mg, filmomhulde tabletten

Grootte van verpakkingen:

Blisterverpakkingen: 14, 28, 30, 56, 98 en 98 (ziekenhuisverpakking) filmomhulde tabletten.

HDPE fles met PP schroefdeksel en silica droogmiddel: 105, 112 en 120 filmomhulde tabletten.

Losartankalium/HCT Xiromed 100/25 mg, filmomhulde tabletten

Grootte van verpakkingen:

Blisterverpakkingen: 14, 28, 30, 56, 98 en 98 (ziekenhuisverpakking) filmomhulde tabletten.

HDPE fles met PP schroefdeksel en silica droogmiddel: 105, 112 en 120 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Zweden

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Losartankalium/HCT Xiromed 50/12,5 mg RVG nummer: **34727**

Losartankalium/HCT Xiromed 100/25 mg RVG nummer: **34728**

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2008

Datum van laatste hernieuwing: 9 januari 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 20 januari 2025