

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan, equivalent aan 45,76 mg losartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 115,80 mg lactosemonohydraat.

Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan, equivalent aan 91,52 mg losartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 231,60 mg lactosemonohydraat.

Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan, equivalent aan 91,52 mg losartan en 25 mg hydrochloorthiazide.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 231,60 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde tabletten.

Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet.

Witte, ovale, biconvexe tabletten.

Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Witte, langwerpige tabletten met een breukstreep.

De tablet kan gedeeld worden in gelijke doses.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Losartan Plus (Forte) EG is aangewezen voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten met een bloeddruk die met losartan of hydrochloorthiazide alleen onvoldoende verlaagd wordt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

Losartan en hydrochloorthiazide zijn niet bedoeld voor gebruik als aanvangstherapie, maar voor patiënten met een bloeddruk die met kaliumlosartan of hydrochloorthiazide alleen onvoldoende verlaagd wordt.

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

Indien klinisch gepast, kan een directe overstap van monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle wordt gehouden.

De gebruikelijke onderhoudsdosering van losartan/hydrochloorthiazide is één tablet van 50 mg/12,5 mg eenmaal daags. Voor patiënten die niet voldoende op losartan/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg reageren, kan de dosis worden verhoogd naar één tablet losartan/hydrochloorthiazide 100 mg/25 mg eenmaal daags. De maximumdosis is één tablet losartan/hydrochloorthiazide 100 mg/25 mg eenmaal daags.

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

Voor patiënten die naar 100 mg losartan zijn getitreerd en bij wie de bloeddruk verder moet worden verlaagd, is losartan/hydrochloorthiazide 100 mg/12,5 mg verkrijgbaar.

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. De tabletten van losartan/hydrochloorthiazide worden niet aanbevolen voor hemodialysepatiënten. De tabletten van losartan/hydrochloorthiazide mogen niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (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 losartan/hydrochloorthiazide tabletten worden gecorrigeerd.

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

Losartan/hydrochloorthiazide is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij ouderen

Voor ouderen hoeft de dosering meestal niet te worden aangepast.

Pediatrische populatie

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Losartan/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten moeten dagelijks in hun geheel (zonder te kauwen) worden doorgeslikt met een glas water.

Losartan/hydrochloorthiazide kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Losartan/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten kan met andere antihypertensiva worden toegediend (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, 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
- 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ernstige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring < 30 ml/min)
- Anurie
- Het gelijktijdig gebruik van losartan/hydrochloorthiazide met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Losartan

Angio-oedeem

Patiënten bij wie in het verleden angio-oedeem is opgetreden (zwellen van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder losartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van losartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Hypotensie en intravasculaire volumedepletie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan optreden bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie als gevolg van krachtige diuretische therapie, zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen moeten vóór toediening van losartan/hydrochloorthiazide tabletten worden gecorrigeerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Gestoorte elektrolytenhuishouding

Een gestoorde elektrolytenhuishouding komt vaak voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met of zonder diabetes, en moet behandeld worden. Daarom moeten de plasmaconcentraties van het kalium en de creatinineklaring zorgvuldig worden gecontroleerd; vooral patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en zoutvervangers met kalium 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, moet losartan/hydrochloorthiazide bij patiënten met een voorgeschiedenis van een lichte tot matige leverfunctiestoornis voorzichtig worden toegepast. Er is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis geen therapeutische ervaring met losartan. Daarom is losartan/hydrochloorthiazide gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Als gevolg van de remming van het renineangiotensinealdosteronsysteem zijn er veranderingen gemeld in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie (in het bijzonder bij patiënten bij wie de nierfunctie afhangt van het renineangiotensinealdosteronsysteem, zoals die met ernstige hartinsufficiëntie of eerder bestaande nierdysfunctie).

Net als met andere geneesmiddelen die het renineangiotensinealdosteronsysteem beïnvloeden, werden er ook verhogingen in het bloedureum en serumcreatinine gemeld bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één 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 één 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 renineangiotensinesysteem werken. Daarom wordt gebruik van losartan/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 nierfunctiestoornis, is er – net als met andere middelen die op het renineangiotensinesysteem inwerken – een risico op ernstige arteriële hypotensie, en (vaak acute) nierfunctiestoornis.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere vasodilatoren moet 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 personen kennelijk minder effectief dan bij niet-negroïde personen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag geen behandeling met Angiotensine II-Receptor-Antagonisten (AIIRA's) worden ingesteld. Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIRA essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden, overgezet worden naar andere bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en waar nodig moet een alternatieve behandeling worden opgestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

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

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

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

Hydrochloorthiazide

Hypotensie en gestoorde elektrolyten-/vochthuishouding

Net als met alle antihypertensieve therapieën kan bij sommige patiënten symptomatische hypotensie optreden. Patiënten moeten worden geobserveerd op klinische tekenen van een gestoorde vocht- of elektrolytenhuishouding, bijv. volumedepletie, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie, wat bij intercurrente diarree of braken kan voorkomen. Bij dergelijke patiënten moeten de serumelektrolyten met passende intervallen regelmatig 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 de dosering van antidiabetica, waaronder insuline, aan te passen (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan latente diabetes mellitus zichtbaar worden.

Thiaziden kunnen de calciumexcretie in de urine verlagen en kunnen intermitterende en geringe verhogingen van het serumcalcium veroorzaken. Sterke hypercalciëmie kan wijzen op verborgen hyperparathyroïdie.

Voordat de functie van de bijnier wordt onderzocht, moet de thiazide worden stopgezet.

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

Leverfunctiestoornis

Thiaziden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of progressief leverlijden, omdat ze intrahepatische cholestase kunnen veroorzaken, en omdat geringe veranderingen in de vocht- en elektrolytenhuishouding hepatische coma kunnen veroorzaken.

losartan/hydrochloorthiazide is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Niet-melanome huidkanker

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

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

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide of sulfonamiderivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn een acuut ontstaan van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans binnen uren tot weken na het starten met het geneesmiddel op. Acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan, wanneer het niet behandeld wordt, leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat uit het zo snel mogelijk stoppen met hydrochloorthiazide. Directe medicamenteuze of chirurgische behandeling moet mogelijk worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle

komt. Een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamides of penicilline kan een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

Overige

Bij patiënten die thiaziden krijgen, kunnen overgevoeligheidsreacties optreden met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. Bij gebruik van thiaziden werd exacerbatie of activatie van systemische lupus erythematosus gemeld.

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 Losartan Plus (Forte) EG 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.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Losartan

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

Net als met andere geneesmiddelen die angiotensine II of de effecten ervan blokkeren, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren, amiloride), kaliumsupplementen, of zoutvervangers met kalium het serumkalium verhogen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Net als met andere geneesmiddelen die een invloed hebben op de uitscheiding van natrium, kan de uitscheiding van lithium verminderd zijn. Daarom moet bij gelijktijdige toediening van lithiumzouten en angiotensine II-receptorantagonisten het serumlithium zorgvuldig worden gecontroleerd.

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

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

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-

receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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

Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toediening van onderstaande middelen kunnen interacties met thiazidediuretica optreden:

Alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva

Potentiëring van orthostatische hypotensie kan optreden.

Bloedsuikerverlagende middelen (orale middelen en insuline)

De behandeling met een thiazide kan een invloed hebben op de glucosetolerantie. Het kan nodig zijn de dosering van het bloedsuikerverlagende middel aan te passen. Metformine moet voorzichtig worden toegepast vanwege de kans op melkzuurvergiftiging die wordt geïnduceerd door mogelijk functioneel nierfalen in samenhang met hydrochloorthiazide.

Andere antihypertensiva

Additief effect.

Colestyramine en colestipolharsen

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

Corticosteroiden, ACTH

Versterkte elektrolytendepletie, in het bijzonder hypokaliëmie.

Pressoramines (bijv. adrenaline)

Mogelijk een verminderde reactie op pressoramines maar niet voldoende om hun toepassing uit te sluiten.

Niet-depolariserende relaxantia van de skeletmusculatuur (bijv. tubocurarine)

Mogelijk versterkte reactie op het spierrelaxerende middel.

Lithium

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

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

Aanpassing van de dosis van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn omdat hydrochloorthiazide het urinezuur 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 (bijv. atropine, biperiden)

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door verlaging van de gastro-intestinale motiliteit en snelheid van de maaglediging.

Cytotoxica (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat)

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

Salicylaten

In geval van hoge doses salicylaten kan hydrochloorthiazide het toxische effect van de salicylaten op het centrale 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 hartritmestoornissen in de hand werken.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en het ECG is aanbevolen wanneer losartan/hydrochloorthiazide wordt toegediend met geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium (bijv. digitalisglycosiden en antiaritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder bepaalde antiaritmica), waarbij hypokaliëmie een predisponerende factor is voor torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia-antiaritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- Klasse III-antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Bepaalde antipsychotica (bijv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- Overige (bijv. bepridil, cisapride, defemanil, erythromycine 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 afhankelijk daarvan worden aangepast.

Invloed op laboratoriumbepalingen

Vanwege hun effect op het calciummetabolisme kunnen thiaziden interfereren met bijnierschilddrievoudigheidsfunctietesten (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.

Geneesmiddelen geassocieerd met kaliumverlies en hypokaliëmie, bijv. amfotericine B (parenteraal), corticosteroïden, ACTH, laxativa die de darmlediging bevorderen of glycyrrhizine (gevonden in zoethout)

Hydrochloorthiazide kan de verstoring in de elektrolytenhuishouding versterken, in het bijzonder hypokaliëmie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):

Het gebruik van AIIRA's wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA'S is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen eenduidige epidemiologische gegevens over het risico op teratogeniteit na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een geringe verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met Angiotensine II-receptorremmers (AIIRA's) kunnen er voor deze geneesmiddelenklasse soortgelijke risico's bestaan. Tenzij voortzetting van de AIIRA-therapie essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden, overgezet worden naar alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en waar nodig moet een alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met 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) veroorzaakt (zie 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 is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, in het bijzonder in het eerste trimester. Onderzoek bij dieren is niet toereikend.

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

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, 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 gevallen waar geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's):

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van losartan/hydrochloorthiazide tijdens de borstvoeding, wordt losartan/hydrochloorthiazide niet aanbevolen en dient men de voorkeur te geven aan alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel, vooral bij borstvoeding van een pasgeboren of prematuur kind.

Hydrochloorthiazide:

Bij de mens wordt hydrochloorthiazide in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

Hoge doseringen thiaziden kunnen door sterke diurese de melkproductie remmen. Het gebruik van losartan/hydrochloorthiazide tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als

losartan/hydrochloorthiazide tijdens de borstvoeding wordt gebruikt, dient de dosering zo laag mogelijk te worden gehouden.

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. Als men echter autorijdt of machines bedient, moet bedacht worden dat tijdens de bloeddrukverlagende therapie soms duizeligheid of slaperigheid kan optreden, vooral tijdens het instellen van de behandeling of als de dosis verhoogd wordt, evenals in interactie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn, waar van toepassing, naar systeemorgaanklasse en frequentie ingedeeld overeenkomstig de volgende conventie:

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

In klinisch onderzoek met losartan kaliumzout en hydrochloorthiazide werden geen voor deze combinatie typische bijwerkingen waargenomen. De bijwerkingen bleven beperkt tot die welke eerder met losartan kaliumzout en/of hydrochloorthiazide werden gemeld.

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

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

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis

Onderzoeken

Zelden: hyperkaliëmie, verhoging van ALT

De bijwerkingen die werden gezien bij één van de individuele bestanddelen en potentiële bijwerkingen zouden kunnen zijn van kaliumlosartan/hydrochloorthiazide zijn:

Losartan

Voor losartan zijn de volgende bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken en sinds het product op de markt is gebracht:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Niet bekend: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem, waaronder zwelling van de larynx en glottis resulterend in luchtwegobstructie en/of zwelling van het gezicht, de lippen, keel en/of tong; bij

sommige van deze patiënten is in het verleden bij gebruik van andere geneesmiddelen, waaronder ACE-remmers, angio-oedeem gemeld.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: anorexie, jicht

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Soms: angst, angststoornissen, paniekaanvallen, verwardheid, depressie, abnormale dromen, slaapstoornissen, slaperigheid, geheugenstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

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

Niet bekend: dysgeusie

Oogaandoeningen

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

Niet bekend: choroïdale effusie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo, tinnitus

Hartaandoeningen

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

Bloedvataandoeningen

Soms: vasculitis

Niet bekend: dosisgerelateerde orthostatische effecten

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

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

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie

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

Zelden: Intestinaal angio-oedeem

Niet bekend: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: abnormale leverfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: alopecie, dermatitis, droge huid, erytheem, opvliegers, gevoeligheid voor licht, pruritus, uitslag, urticaria, zweten

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

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

Niet bekend: rhabdomyolyse

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: verminderde nierfunctie, nierfalen

Soms: nycturie, toegenomen urinefrequentie, urineweginfectie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: verminderd libido, erectiestoornissen/impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid, pijn op de borst

Soms: oedeem in het gezicht, oedeem, koorts

Niet bekend: griepachtige symptomen, malaise

Onderzoeken

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

Soms: lichte verhoging van serumureum en -creatinine

Zeer zelden: verhoging van de leverenzymen en bilirubine

Niet bekend: hyponatriëmie

Hydrochloorthiazide

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

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: cefalalgie

Oogaandoeningen

Soms: voorbijgaand wazig zien, xanthopsie

Bloedvataandoeningen

Soms: necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: ademhalingsmoeilijkheden zoals pneumonie en longoedeem

Zeer zelden: 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: sialoadenitis, spasmen, irritatie van de maag, misselijkheid, braken, diarree, constipatie

Lever- en galaandoeningen

Soms: icterus (intrahepatische cholestase), pancreatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: gevoeligheid voor licht, urticaria, toxische epidermale necrolyse

Niet bekend: cutane lupus erythematosus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: koorts, duizeligheid

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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met losartan/hydrochloorthiazide. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met losartan/hydrochloorthiazide 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 beschikbaar over overdosering bij mensen. De meest waarschijnlijke manifestatie van een overdosering zijn hypotensie en tachycardie; bradycardie kan optreden als gevolg van parasympathische (vagale) stimulatie. Mocht symptomatische hypotensie optreden, moet ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Noch losartan noch de actieve metabooliet kunnen door hemodialyse worden verwijderd.

Hydrochloorthiazide

De meest voorkomende waargenomen tekenen en symptomen zijn die welke worden veroorzaakt door elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van een excessieve diurese. Als ook digitalis is toegediend, kunnen hartritmestoornissen door hypokaliëmie worden geaccentueerd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-antagonisten en diuretica.

ATC-code: C09 DA01

Losartan-Hydrochloorthiazide

De componenten van losartan/hydrochloorthiazide 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. Bovendien veroorzaakt het diuretische effect van hydrochloorthiazide een toename van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en de angiotensine II-concentratie en een afname van het serumkalium. De 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.

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.

De bloeddrukverlagende werking van losartan/hydrochloorthiazide houdt 24 uur aan. In klinisch onderzoek van ten minste één jaar bleef de bloeddrukverlagende werking bij een onafgebroken behandeling gehandhaafd. Ondanks de significante bloeddrukdaling had toediening van losartan/hydrochloorthiazide geen klinisch belangrijk effect op de hartfrequentie. In klinische onderzoeken was na 12 weken therapie met losartan 50 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg de dalwaarde van de diastolische bloeddruk zittend met gemiddeld tot 13,2 mmHg verlaagd.

Losartan/hydrochloorthiazide geeft een effectieve verlaging van de bloeddruk bij mannen en vrouwen, negroïde en niet-negroïde personen en bij jongere (< 65 jaar) en oudere (≥ 65 jaar) patiënten en is effectief bij alle gradaties van hypertensie.

Losartan

Losartan is een synthetisch geproduceerde 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 gladde spiercellen.

Losartan blokkeert selectief de AT₁-receptor. *In vitro* en *in vivo* blokkeren losartan en zijn farmacologisch actieve carboxylzuurmetaboliet E-3174 alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II, ongeacht de bron of de syntheseroute.

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

Bij toediening van losartan neemt door het wegvallen van de negatieve terugkoppeling door angiotensine II op de renineafgifte de plasmarenineactiviteit (PRA) toe. Toename van de PRA leidt tot een verhoging van het angiotensine II in het plasma. Ondanks deze toenames blijven de bloeddrukverlagende activiteit en onderdrukking van het plasma-aldosteron gehandhaafd, wat wijst op een effectieve blokkering van de

angiotensine II-receptor. Na stopzetting van losartan keerden de PRA- en angiotensine II-waarden binnen drie dagen naar de uitgangswaarden terug.

Zowel losartan als de belangrijkste actieve metabooliet hebben een veel grotere affiniteit voor de AT₁-receptor dan voor de AT₂-receptor. Op basis van het gewicht is de actieve metabooliet 10 tot 40 maal actiever dan losartan.

In een onderzoek dat specifiek was opgezet om de incidentie van hoest te beoordelen bij patiënten die worden behandeld met losartan in vergelijking met patiënten die met ACE-inhibitoren 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-inhibitor 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-inhibitoren 8,8% was.

Bij niet-diabetische hypertensiepatiënten met proteïnurie geeft toediening van kaliumlosartan een significante vermindering van de proteïnurie, fractionele excretie van albumine en IgG. Losartan handhaaft de glomerulaire filtratiesnelheid en vermindert de filtratiefraction. Over het algemeen geeft losartan een verlaging van het serumurinezuur (meestal <0,4 mg/dL), die bij chronische therapie aanhoudt.

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

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

Bij deze patiënten met hartfalen was het optreden van hypotensie dosisafhankelijk.

Hypertensiestudies

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 de dosis ten opzichte van 5-6 uur na de dosis liet zien dat de bloeddruk gedurende 24 uur verlaagd werd; het natuurlijke diurnale ritme bleef behouden. Aan het einde van het doseringsinterval was de bloeddrukverlaging 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 als vrouwen, en bij jongere (<65 jaar) als oudere hypertensiepatiënten.

LIFE-studie

De Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE-studie) was een gerandomiseerd, triple-blind, met actieve stof gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan losartan 50 mg eenmaal per dag of atenolol 50 mg eenmaal per dag. Als de streefbloeddruk (<140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd en werd dan waar nodig de dosis losartan of atenolol verhoogd naar 100 mg eenmaal per dag. Andere antihypertensiva, behalve ACE-inhibitoren, angiotensine II-antagonisten of bètablokkers werden waar nodig toegevoegd om de streefbloeddruk te bereiken.

De gemiddelde follow-upduur was 4,8 jaar.

Het primaire eindpunt was een samengestelde van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gemeten op grond van vermindering van gecombineerde incidentie van cardiovasculaire sterfte, beroerte en myocardinfarct. In beide groepen werd de bloeddruk significant naar een vergelijkbaar niveau verlaagd. Behandeling met losartan gaf een risicoreductie van 13,0% ($p=0,021$, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) versus atenolol voor patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten. Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een vermindering in de incidentie van beroerte. Behandeling met losartan verminderde het risico op beroerte met 25% t.o.v. atenolol ($p=0,001$, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequentie van cardiovasculaire sterfte en myocardinfarct verschilde tussen de behandelingsgroepen niet significant.

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

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

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

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

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

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

Hydrochloorthiazide

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Losartan

Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en ondergaat het first-passmetabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetabooliet en andere inactieve metaboolieten gevormd worden. De systemische 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 plasmaconcentratieprofiel van losartan als het geneesmiddel werd toegediend met een standaardmaaltijd.

Distributie

Losartan

Zowel losartan als de actieve metabooliet worden voor $\geq 99\%$ aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk albumine. Het verdelingsvolume van losartan is 34 liter. Uit onderzoek bij ratten blijkt dat losartan de bloedhersenbarrière niet of nauwelijks passeert.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide passeert de placenta maar niet de bloedhersenbarrière en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Losartan

Ongeveer 14% van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt in de actieve metabooliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van ^{14}C -gelabeld kaliumlosartan wordt circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en de actieve metabooliet toegeschreven. Bij ongeveer 1% van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in de actieve metabooliet minimaal.

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

Eliminatie

Losartan

De plasmaklaring van losartan en zijn actieve metabooliet is ongeveer resp. 600 ml per minuut en 50 ml per minuut. De renale klaring van losartan en de actieve metabooliet is ongeveer 74 ml per minuut resp. 26 ml per minuut. Na orale toediening van losartan wordt ongeveer 4% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden en wordt ongeveer 6% van de dosis als actieve metabooliet in de urine uitgescheiden. De farmacokinetiek van losartan en de actieve metabooliet is lineair met orale kaliumlosartandoses tot 200 mg.

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

Losartan en zijn metaboolieten worden zowel met de gal als met de urine uitgescheiden. Na een orale dosis van ¹⁴C-gelabeld losartan bij de mens wordt ongeveer 35% van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 58% in de feces.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd maar wordt snel door de nier uitgescheiden. Als de plasmaconcentraties minstens 24 uur werden gevolgd, bleek de plasmahalfwaardetijd tussen 5,6 en 14,8 uur te variëren. Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden.

Eigenschappen bij patiënten

Losartan-Hydrochloorthiazide

De plasmaconcentraties van losartan en de actieve metabooliet 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 lichte tot matige, door alcohol veroorzaakte levercirrose waren de plasmaconcentraties van losartan en de actieve metabooliet respectievelijk 5 maal en 1,7 maal hoger dan die bij jonge mannelijke vrijwilligers.

Farmacokinetische studies toonden aan dat de AUC van losartan bij gezonde Japanse en gezonde niet-Japanse mannen hetzelfde is. De AUC van de carboxylzuurmetabooliet (E-3174) lijkt echter verschillend te zijn in de twee groepen, met een ongeveer 1,5-maal hogere blootstelling bij Japanse mannen dan bij niet-Japanse mannen. De klinische betekenis van deze resultaten is niet bekend.

Losartan en de actieve metabooliet 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 conventioneel onderzoek op het gebied van algemene farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Het toxische potentieel van de combinatie van losartan/hydrochloorthiazide werd in onderzoeken naar chronische toxiciteit die tot 6 maanden duurden, bij ratten en honden na orale toediening beoordeeld, en de in deze onderzoeken met de combinatie waargenomen veranderingen kwamen voornamelijk door de losartancomponent. De toediening van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide gaf een verlaging van de parameters voor de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), een verhoging van het ureum-N in het serum, een verlaging van het hartgewicht (zonder histologisch correlaat) en gastro-intestinale veranderingen (mucosalaesies, ulcera, erosies, 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 onderzoeken met alleen losartan traden ongunstige foetale en neonatale effecten op, waaronder niertoxiciteit en sterfte van de foetus, als 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

Elke tablet bevat de volgende hulpstoffen:

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Watervrij colloïdaal silicium

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Marcogol 400

Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC aluminium blisterverpakking

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 7, 7x1 (enkele eenheidsdosis), 14, 14x1 (enkele eenheidsdosis), 28, 28x1 (enkele eenheidsdosis), 30, 30x1 (enkele eenheidsdosis), 56, 56x1 (enkele eenheidsdosis), 60, 60x1 (enkele eenheidsdosis), 90, 90x1 (enkele eenheidsdosis), 98, 98x1 (enkele eenheidsdosis), 112, 112x1 (enkele eenheidsdosis), 120, 120x1 (enkele eenheidsdosis), 126, 126x1 (enkele eenheidsdosis), 154, 154x1 (enkele eenheidsdosis), 196 en 196x1 (enkele eenheidsdosis) filmomhulde tabletten.

Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 28, 28x1 (enkele eenheidsdosis), 30, 30x1 (enkele eenheidsdosis), 56, 56x1 (enkele eenheidsdosis), 98, 98x1 (enkele eenheidsdosis), 100, 100x1 (enkele eenheidsdosis), 126, 126x1 (enkele eenheidsdosis), 154, 154x1 (enkele eenheidsdosis), 182, 182x1 (enkele eenheidsdosis), 196 en 196x1 (enkele eenheidsdosis) filmomhulde tabletten.

Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten van 10, 10x1 (enkele eenheidsdosis), 28, 28x1 (enkele eenheidsdosis), 30, 30x1 (enkele eenheidsdosis), 56, 56x1 (enkele eenheidsdosis), 60, 60x1 (enkele eenheidsdosis), 98, 98x1 (enkele eenheidsdosis), 112, 112x1 (enkele eenheidsdosis), 120 en 120x1 (enkele eenheidsdosis) 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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE320311
Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE363203
Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten: BE320327

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/07/2008
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 17/11/2016

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2025