

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Losartankalium/HCT 100/12,5 mg Teva, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg losartankalium en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 270 mg lactosemonohydraat overeenkomend met 256,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, biconvexe, ovale filmomhulde tablet met de inscriptie "LH" aan de ene kant en glad aan de andere kant

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Losartankalium met hydrochloorthiazide is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten bij wie de bloeddruk met alleen losartan of hydrochloorthiazide onvoldoende verlaagd wordt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor doseringen die niet gerealiseerd kunnen worden of niet praktisch zijn, zijn er andere sterkten beschikbaar.

Hypertensie

Losartankalium en hydrochloorthiazide kan niet worden gebruikt als initiële therapie, maar bij patiënten van wie de bloeddruk niet adequaat gereguleerd is met losartankalium of hydrochloorthiazide als monotherapie.

Dosistitratie met de individuele componenten (losartankalium en hydrochloorthiazide) wordt aanbevolen.

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 2

Wanneer klinisch verantwoord kan directe overgang van monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen bij patiënten van wie de bloeddruk niet adequaat is gereguleerd.

De gebruikelijke onderhoudsdosering van losartankalium/hydrochloorthiazide is eenmaal daags 1 tablet losartankalium/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg. Bij patiënten die niet adequaat reageren op losartankalium/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg, kan de dosering worden verhoogd tot eenmaal daags 1 tablet losartankalium/hydrochloorthiazide 100 mg/25 mg. De maximale dosering is eenmaal daags 1 tablet losartankalium/hydrochloorthiazide 100 mg/25 mg. Over het algemeen wordt het antihypertensieve effect bereikt binnen drie tot vier weken na start van de therapie. Losartankalium/hydrochloorthiazide 100 mg/12,5 mg is beschikbaar voor patiënten die getitreerd zijn tot 100 mg losartankalium en additionele bloeddrukregulerende maatregelen behoeven.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten

Er is geen initiële aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-50 ml/min). Losartankalium en hydrochloorthiazide tabletten worden niet aanbevolen bij hemodialysepatiënten. Losartankalium/HCT tabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie

Volume- en/of natriumdepletie dient te worden gecorrigeerd voorafgaande aan de behandeling met losartankalium/hydrochloorthiazide tabletten.

Gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornis

Losartankalium/hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij ouderen

Er is gewoonlijk geen aanpassing van de dosering nodig.

Pediatrische patiënten (<18 jaar)

Er is geen ervaring bij kinderen en adolescenten. Daarom dient losartankalium/hydrochloorthiazide niet te worden toegediend aan kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

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

Losartankalium/hydrochloorthiazide tabletten dienen te worden ingenomen met een glas water.

Losartankalium/hydrochloorthiazide kan worden ingenomen met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor losartan, sulfonamidederivaten (zoals hydrochloorthiazide) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 3

- therapieresistente hypokaliëmie of hypercalciëmie
- ernstige leverfunctiestoornis; cholestase en obstructieve galwegaandoeningen
- refractaire hyponatriëmie
- symptomatische hyperuricemie/jicht
- het tweede of derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min)
- anurie
- het gelijktijdig gebruik van Losartankalium/HCT Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Losartan

Angio-oedeem

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

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/hydrochloorthiazide 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 tabletten losartankalium/hydrochloorthiazide worden gecorrigeerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Verstoorde elektrolytenhuishouding

Een verstoorde elektrolytenhuishouding komt vaak voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met of zonder diabetes, en moet behandeld worden. Daarom moeten de plasmaconcentraties van het kalium en de creatinineklaring zorgvuldig worden gecontroleerd; met name patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium, of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprimbevattende geneesmiddelen) samen met losartan/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Leverfunctiestoornis

Op grond van farmacokinetische gegevens die wijzen op een sterk verhoogde plasmaconcentratie losartan bij cirrotische patiënten, moet losartankalium/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 losartankalium/hydrochloorthiazide gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensinesysteem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie gemeld (met name bij patiënten bij wie de nierfunctie afhangt van het 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 algemeen niet op bloeddrukverlagende geneesmiddelen die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt gebruik van losartankalium/hydrochloorthiazide tabletten niet aanbevolen.

Coronaire hartziekte en cerebrovasculaire ziekte

Net als met alle antihypertensiva kan een overmatige 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 geneesmiddelen 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

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 5

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

Zwangerschap

Therapie met angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van angiotensine convertering enzyme (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 verstoorde elektrolyten/vochthuishouding

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

Metabole en endocriene effecten

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Het kan nodig zijn om de dosering van antidiabetische middelen, waaronder insuline, aan te passen (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan latente diabetes mellitus zichtbaar worden.

Thiaziden kunnen calciumexcretie in de urine verlagen en kunnen intermitterende en geringe verhogingen van het serumcalcium veroorzaken. Sterke hypercalciëmie kan wijzen op verborgen hyperparathyroïdie. Voordat de functie van de bijnierschiklier wordt onderzocht, moet de thiazide worden

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 6

stopgezet.

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

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

Oogaandoeningen

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 nauwekamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder andere acuut optredende achteruitgang van gezichtsvermogen of oogpijn en deze treden normaal gesproken binnen enkele uren tot weken na de start van het medicijngebruik op. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanente blindheid. De primaire behandeling is om de medicijninname zo snel mogelijk stop te zetten. Directe medische of chirurgische behandelingen kunnen worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie kan tot de risicofactoren behoren om acuut nauwe-kamerhoekglaucoom te ontwikkelen

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van 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/hydrochloorthiazide 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.

Leverfunctiestoornis

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

Losartankalium/hydrochloorthiazide is 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.

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 7

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).

Overige

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

Hulpstoffen

Lactose

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 deze de concentraties van de actieve metaboliet verlagen. De klinische consequenties van deze interacties zijn niet vastgesteld.

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

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

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

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 8

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 verslechtering 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 geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen als hoofd- of bijwerking kunnen het risico op hypotensie verhogen.

Grapefruitsap bevat componenten die CYP450-enzymen remmen en kan de concentratie van de actieve metaboliet van losartan verlagen, wat het therapeutische effect kan verminderen. Consumptie van grapefruitsap moet worden vermeden tijdens het gebruik van losartan/HCTZ-tabletten.

Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toepassing met onderstaande geneesmiddelen kunnen interacties met thiazidediuretica optreden:

Alcohol, barbituraten, narcotica 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 geneesmiddelen aan te passen. Metformine moet voorzichtig worden toegepast vanwege de kans op melkzuuracidose die wordt geïnduceerd door mogelijk functioneel nierfalen in samenhang met hydrochloorthiazide.

Andere antihypertensiva

Additief effect.

Colestyramine en colestipolharsen

Absorptie van hydrochloorthiazide wordt verminderd door de aanwezigheid van harsen van het type anionenwisselaar. Enkelvoudige doses colestyramine of colestipol harsen binden aan hydrochloorthiazide en verminderen de absorptie ervan in het maagdarmkanaal met respectievelijke 85% en 43%.

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 9

Corticosteroiden, ACTH

Geïntensifieerde elektrolytendepletie, met name hypokaliëmie.

Pressoramines (bijv. 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 (bijv. tubocurarine)

Mogelijk versterkte reactie op het spierrelaxans.

Lithium

Diuretica verminderen de renale klaring van lithium en vergroten het risico op lithiumtoxiciteit; 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 serumurinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op 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 potentiëren.

Salicylaten

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

Methyldopa

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

Ciclosporine

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

Digitalis glycosiden

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Door thiaziden geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het optreden van, door digitalis geïnduceerde hartritmestoornissen, in de hand werken.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en het ECG wordt aanbevolen wanneer

losartankalium/hydrochloorthiazide wordt toegediend met geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium (bijv. 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 basis daarvan worden aangepast.

Invloed op laboratoriebepalingen

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

Carbamazepine

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

Jodiumhoudende contraststoffen

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

Amfotericine B (parenteraal), corticosteroïden, ACTH, stimulerende laxantia, of glycyrrhizine (te vinden in drop)

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 11

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's)

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's) gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met AIIRA's, kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht.

Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat de blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester humane foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA's vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder AIIRA's hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

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

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan 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, vanwege het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziekteverloop heeft.

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

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 12

Borstvoeding

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's)

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van losartankalium/hydrochloorthiazide tijdens het geven van borstvoeding, wordt het niet aanbevolen voor gebruik tijdens het geven van borstvoeding.

Alternatieve behandeling met een beter bekend veiligheidsprofiel moet worden gebruikt met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden kunnen in hoge doseringen een ernstige diurese veroorzaken wat de moedermelk productie kan remmen. Het gebruik van losartankalium/hydrochloorthiazide tijdens het geven van borstvoeding is niet aanbevolen. Als het gebruikt wordt tijdens de borstvoeding moet de dosis zo laag mogelijk zijn.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, omdat anti-hypertensieve therapie in sommige gevallen duizeligheid of sufheid kan veroorzaken, dient bij het besturen van een voertuig of het bedienen van een machine hiermee rekening te worden gehouden. Dit geldt met name aan het begin van de behandeling of wanneer de dosering is verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen staan hieronder gerangschikt volgens MedDRA orgaansysteemklassen en frequenties. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: *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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

In klinische onderzoeken met kaliumzout van losartankalium en hydrochloorthiazide werden geen specifieke bijwerkingen gevonden voor deze combinatie. De bijwerkingen waren beperkt tot welke eerder werden gezien bij kaliumzout van losartankalium en/of hydrochloorthiazide.

In gecontroleerde klinische onderzoeken naar essentiële hypertensie, was duizeligheid de enige stofgerelateerde en gerapporteerde bijwerking die vaker voorkwam dan bij placebo, namelijk bij 1% of meer bij patiënten die werden behandeld met losartan en hydrochloorthiazide.

Naast deze effecten werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd na introductie van het product op de markt:

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Lever- en galaandoeningen	hepatitis	zelden

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Onderzoeken	hyperkaliëmie, verhoging van het ALT	zelden
-------------	--------------------------------------	--------

De bijwerkingen die waargenomen zijn met een van de individuele componenten, en die mogelijk een bijwerking van losartankalium en hydrochloorthiazide zijn, zijn:

Losartan

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

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie, Henoch-Schönlein purpura, ecchymose, hemolyse	soms
	trombocytopenie	niet bekend
Hartaandoeningen	hypotensie, orthostatische hypotensie, sternalgie, angina pectoris, graad II-AV blok, cerebrovasculaire aandoening, myocardinfarct, palpitaties, aritmie (atriumfibrilleren, sinusbradycardie, tachycardie, ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren)	soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo, tinnitus	soms
Oogaandoeningen	wazig zien, branderige ogen, conjunctivitis, achteruitgang van gezichtsvermogen	soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie	vaak
	constipatie, tandpijn, droge mond, winderigheid, gastritis, braken, obstipatie	soms
	intestinaal angio-oedeem	zelden
	pancreatitis	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie, vermoeidheid, pijn op de borst	vaak
	oedeem in het gezicht, oedeem, koorts	soms
	griepachtige symptomen, malaise	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	afwijkende leverfunctie	niet bekend

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem waaronder zwelling van de larynx en glottis dat luchtwegobstructie veroorzaakt en/of zwelling van het gezicht, de lippen, de keel en/of de tong; bij sommige van deze patiënten is in het verleden bij gebruik van andere geneesmiddelen, zoals ACE-remmers, angio-oedeem gemeld	zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexie, jicht	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	spierkramp, rugpijn, pijn in de benen, myalgie	vaak
	pijn in de armen, zwelling van de gewrichten, pijn in de knieën, skeletspierpijn, schouderpijn, stijfheid, artralgie, artritis, coxalgie, fibromyalgie, spierzwakte	soms
	rabdomyolyse	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid	vaak
	nervositeit, paresthesie, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope	soms
	dysgeusie	niet bekend
Psychische stoornissen	insomnia	vaak
	angst, angststoornis, paniekstoornis, verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornis, slaperigheid, geheugenstoornis	soms
Nier- en urinewegaandoeningen	nierinsufficiëntie, nierfalen	vaak
	nachtelijke mictie, frequente urinelozing, urineweginfectie	soms
Voortplantingsstelsel- en borststoornissen	verminderd libido, erectiestoornis/impotentie	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	hoest, bovensteluchtweginfectie, neusverstopping, sinusitis, sinusaandoening	vaak
	pijn in de farynx, faryngitis, laryngitis, dyspneu, bronchitis, bloedneus, rhinitis, respiratoire congestie	soms

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Huid- en onderhuidaandoeningen	alopecia, dermatitis, droge huid, erytheem, hevig blozen, lichtgevoeligheid, pruritus, uitslag, urticaria, zweten	soms
Bloedvataandoeningen	vasculitis	soms
	dosisgerelateerde orthostatische effecten	niet bekend
Onderzoeken	hyperkaliëmie, lichte verlaging van hematocriet en hemoglobine, hypoglykemie	vaak
	lichte verhoging van serumureum en -creatinine	soms
	verhoging van de leverenzymen en bilirubine	zeer zelden
	hyponatriëmie	niet bekend

Hydrochloorthiazide

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie, leukopenie, purpura, trombocytopenie	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie	soms
Psychische stoornissen	slapeloosheid	soms
Zenuwstelselaandoeningen	cefalalgie	vaak
Oogaandoeningen	tijdelijk wazig zien, xanthopsie	soms
	choroïdale effusie, acute myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom	niet bekend
Bloedvataandoeningen	necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	ademhalingsmoeilijkheden, waaronder pneumonitis en longoedeem	soms
	'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	sialoadenitis, spasmen, irritatie van de buik, misselijkheid, braken, diarree, constipatie	soms

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Lever- en galaandoeningen	icterus (intrahepatische cholestase), pancreatitis	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	lichtgevoeligheid, urticaria, toxische epidermale necrolyse	soms
	cutane lupus erythematosus	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	spierkrampen	soms
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)	niet bekend
Nier- en urine-wegaandoeningen	glycosurie, interstitiële nefritis, nierfunctiestoornis, nierfalen	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	koorts, duizeligheid	soms

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.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met losartankalium/hydrochloorthiazide. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De therapie met losartankalium/hydrochloorthiazide dient te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd. Tot de voorgestelde maatregelen behoren het opwekken van braken als de tabletten kort tevoren werden ingenomen, terwijl eventuele dehydratie, verstoringen van het elektrolytenuwicht, hepatisch coma en hypotensie op de gebruikelijke wijze dienen te worden behandeld.

Losartan

Er zijn beperkte gegevens over overdosering bij mensen. De meest waarschijnlijke manifestaties van een overdosering zijn hypotensie en tachycardie; door parasympatische (vagale) stimulatie zou bradycardie kunnen optreden. Indien symptomatische hypotensie optreedt dient een ondersteunende therapie te worden ingezet.

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 17

Zowel losartan als de actieve metabooliet kunnen niet door hemodialyse worden verwijderd.

Hydrochloorthiazide

De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn die ten gevolge van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie ten gevolge van een excessieve diurese. Indien de patiënt tevens digitalis gebruikt, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptorblokkers (ARB's) en diuretica, ATC-code: C09D A01

Losartan-hydrochloorthiazide

De componenten van losartankalium/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. Het diuretische effect van hydrochloorthiazide veroorzaakt bovendien een toename van de plasmarenine-activiteit en de aldosteronsecretie, een afname van het serumkalium en een verhoging van de angiotensine II-concentratie. Toediening van losartan blokkeert alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II en door remming van de aldosteronsecretie zou het aan hydrochloorthiazide toegeschreven kaliumverlies beperkt kunnen worden.

In het algemeen geeft losartan een licht en voorbijgaand uricosurisch effect. Hydrochloorthiazide veroorzaakt een matige stijging van het urinezuur. De combinatie van losartan en hydrochloorthiazide kan door diuretica veroorzaakte hyperuricemie verminderen.

De bloeddrukverlagende werking van losartankalium/hydrochloorthiazide houdt 24 uur aan. In klinisch onderzoek gedurende meer dan een jaar bleef de bloeddrukverlagende werking bij een onafgebroken behandeling gehandhaafd. Ondanks de significante bloeddrukdaling had toediening van losartankalium/hydrochloorthiazide geen klinisch significant effect op de hartfrequentie. Uit klinisch onderzoek bleek na 12 weken therapie met losartan 50 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg dat de diastolische bloeddruk tijdens zitten met gemiddeld 13,2 mmHg was verlaagd.

Losartankalium/hydrochloorthiazide is effectief in het verlagen van de bloeddruk bij mannen en vrouwen, bij negroïde en niet-negroïde patiënten, en bij jongere (< 65 jaar) en oudere (≥65 jaar) patiënten met hypertensie en is werkzaam bij alle gradaties van hypertensie.

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 18

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 bijnieren, de nieren en het hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, waaronder vasoconstrictie en de afgifte van aldosteron. Ook stimuleert angiotensine II de proliferatie van gladde spiercellen.

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

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

Bij toediening van losartan neemt door het wegvallen van de negatieve terugkoppeling door angiotensine II op de reninesecretie 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 blokkade van de angiotensine II-receptor. Na stopzetting van losartan keerden de PRA- en angiotensine II-waarden binnen drie dagen naar de uitgangswaarden terug.

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

In een onderzoek dat specifiek was opgezet om de incidentie van hoest te beoordelen bij patiënten die werden behandeld met losartan in vergelijking met patiënten die met ACE-remmers werden behandeld, was de incidentie van hoest die werd gemeld door patiënten die losartan of hydrochloorthiazide kregen 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 leidt toediening van losartankalium tot een significante vermindering van 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.

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

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

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

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

LIFE-studie

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

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 20

losartan verminderde het risico op beroerte met 25 % t.o.v. atenolol ($p=0,001$ 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequentie van cardiovasculaire sterfte en myocardinfarct verschilde tussen de behandelingsgroepen niet significant.

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

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

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

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

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

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

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de mechanismen voor resorptie van elektrolyten in de niertubuli, wat een directe verhoging veroorzaakt 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 koppeling tussen renine en aldosteron wordt gemedieerd door angiotensine II, daarom neigt gelijktijdige toediening van een angiotensine II-receptorantagonist het kaliumverlies veroorzaakt door thiazidediuretica tegen te gaan.

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

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 pass-metabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetaboliet en andere inactieve metabolieten worden gevormd. De systemische biologische beschikbaarheid van losartan tabletten is ongeveer 33%. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metaboliet worden na respectievelijk 1 uur en 3-4 uur bereikt. Er was geen klinisch significant effect op het plasmaconcentratieprofiel van losartan als het geneesmiddel samen met een gestandaardiseerde maaltijd werd gegeven.

Distributie

Losartan

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

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide passeert wel de placentabarrière maar niet de bloed-hersenbarrière, en wordt afgegeven aan moedermelk.

Biotransformatie

Losartan

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 22

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

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

Eliminatie

Losartan

De plasmaklaring van losartan en de actieve metaboliet bedraagt respectievelijk ongeveer 600 ml/min en 50 ml/min. De renale klaring van losartan en de actieve metaboliet is ongeveer 74 respectievelijk 26 ml per minuut. Na orale toediening van losartan wordt in de urine ongeveer 4% van de dosis onveranderd uitgescheiden, en ongeveer 6% van de dosis als actieve metaboliet. De farmacokinetiek van losartan en de actieve metaboliet verloopt lineair tot aan doses losartankalium van 200 mg.

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

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

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd maar wordt snel door de nier uitgescheiden. Wanneer de plasmawaarden ten minste 24 uur worden gevolgd, dan werd een variatie van de plasmahalfwaardetijd waargenomen van 5,6 tot 14,8 uur. Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden.

Eigenschappen bij patiënten

Losartan/hydrochloorthiazide

De plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet en de absorptie van hydrochloorthiazide bij oudere hypertensieve patiënten zijn niet significant verschillend van die bij jongere patiënten met hypertensie.

Losartan

Na orale toediening bij patiënten met milde tot matige levercirrose door alcoholgebruik, waren de plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet respectievelijk 5 en 1,7 keer groter dan die

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 23

bij jonge mannelijke vrijwilligers.

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

Losartan, noch zijn actieve metaboliet kunnen via hemodialyse worden verwijderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, wijzen niet op bijzondere gevaren voor mensen. Het toxische potentieel van de combinatie van losartan/hydrochloorthiazide is in onderzoeken naar chronische toxiciteit die tot 6 maanden duurden, bij ratten en honden na orale toediening beoordeeld. In deze onderzoeken met de combinatie waren de waargenomen veranderingen voornamelijk veroorzaakt door de losartancomponent. De toediening van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide gaf een verlaging van de parameters voor de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), verhoging van het ureum-stikstof in het serum, verlaging van het hartgewicht (zonder histologisch correlaat) en gastro-intestinale veranderingen (mucosaleasies, ulcera, erosies, bloedingen).

Er waren geen aanwijzingen voor teratogeniteit bij ratten of konijnen die werden behandeld met de combinatie losartan/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 behandeld werden met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide in de late fase van de dracht en/of lactatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern: Lactosemonohydraat
Gepregelatineerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Filmcoating: Poly(vinyl alcohol) deels gehydrolyseerd
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 24

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Witte opake PVC/PE/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen

Losartankalium/HCT Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 106540

LOSARTANKALIUM/HCT 100/12,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2011

Datum van laatste verlenging: 31 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

0125.15v.RH