SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Losartan Krka 12,5 mg filmomhulde tabletten
Losartan Krka 25 mg filmomhulde tabletten
Losartan Krka 50 mg filmomhulde tabletten
Losartan Krka 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 12,5 mg, 25 mg, 50 mg of 100 mg kaliumlosartan, overeenkomend met respectievelijk 11,4 mg, 22,9 mg, 45,8 mg en 91,5 mg losartan.

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactosemonohydraat
Losartan Krka 12,5 mg: 13,7 mg per tablet
Losartan Krka 25 mg: 27,3 mg per tablet
Losartan Krka 50 mg: 54,7 mg per tablet
Losartan Krka 100 mg: 109,3 mg per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet**.**

Losartan Krka 12,5 mg: Ovale, convexe, gele filmomhulde tablet.
Losartan Krka 25 mg: Ovale, convexe, gele filmomhulde tablet met een breukstreep aan één zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.
Losartan Krka 50 mg: Ronde, convexe, witte filmomhulde tablet met afgeronde kanten en een breukstreep aan één zijde. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.
Losartan Krka 100 mg: Ovale, convexe, witte filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.
- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2-diabetes mellitus met proteïnurie ≥ 0,5 g/dag als onderdeel van een antihypertensieve behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Behandeling van chronisch hartfalen bij volwassen patiënten als behandeling met angiotensineconversie-enzym (ACE)-remmers op grond van een onverenigbaarheid, met name hoest, of contra-indicatie ongeschikt wordt geacht. Patiënten met hartfalen die met een ACE-remmer gestabiliseerd zijn, moeten niet naar losartan worden overgezet. Patienten moeten een linkerventrikelejectiefractie ≤ 40% hebben en onder behandeling voor chronisch hartfalen klinisch stabiel zijn.
- Vermindering van het risico op beroerte bij volwassen hypertensieve patiënten met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (zie rubriek 5.1: LIFE-studie, ras).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie
De gebruikelijke aanvangs- en onderhoudsdosering is voor de meeste patiënten 50 mg éénmaal daags. Het maximale bloeddrukverlagende effect wordt 3 tot 6 weken na aanvang van de therapie bereikt. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij verhoging van de dosis naar 100 mg éénmaal daags ('s morgens).

Losartan kan worden toegediend met andere antihypertensiva, met name diuretica (bijv. hydrochloorthiazide) (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Hypertensieve type 2-diabetici met proteïnurie ≥ 0,5 g/dag
De gebruikelijke aanvangsdosering is 50 mg 1 dd. Vanaf een maand na instelling van de therapie kan de dosis op geleide van de bloeddrukreactie worden verhoogd naar 100 mg 1 dd. Losartan kan met andere antihypertensiva worden toegediend (bv. diuretica, calciumantagonisten, alfa- of bètablokkers, en centraal werkende middelen) (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1) en met insuline en andere veel gebruikte hypoglycemica (bv. sulfonylureumderivaten, glitazonen en glucosidaseremmers).

Hartfalen
De gebruikelijke aanvangsdosis van losartan bij patiënten met hartfalen is 12,5 mg 1 dd. De dosis moet in het algemeen met wekelijkse intervallen worden getitreerd (d.w.z. 12,5 mg/dag, 25 mg/dag, 50 mg/dag, 100 mg/dag, tot een maximumdosis van 150 mg eenmaal per dag), voorzover de patiënt dat verdraagt.

Losartan Krka is niet beschikbaar in België in de orale vorm van 12,5 mg of 25 mg.

Vermindering van het risico op beroerte bij hypertensiepatiënten met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie
De gebruikelijke aanvangsdosering is 50 mg losartan 1 dd. Op geleide van de bloeddrukreactie dient een lage dosis hydrochloorthiazide te worden toegevoegd en/of dient de dosis losartan tot 100 mg 1 dd te worden verhoogd.

Bijzondere populaties

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie
Voor patiënten met intravasculaire volumedepletie (bv. zij die met hoge doses diuretica worden behandeld) moet een aanvangsdosis van 25 mg 1 dd worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Losartan Krka is niet beschikbaar in België in de orale vorm van 25 mg.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten
Bij patiënten met een nierfunctiestoornis en bij hemodialysepatiënten hoeft de aanvangsdosis niet te worden aangepast.

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis
Voor patiënten met een voorgeschiedenis van een leverfunctiestoornis moet een lagere dosering worden overwogen. Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom is losartan gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

6 maanden tot 6 jaar
De veiligheid en werkzaamheid is bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

6 tot 18 jaar
Voor patiënten die tussen >20 kg tot <50 kg wegen en die tabletten kunnen slikken is de aanbevolen dosering 25 mg éénmaal daags. In uitzonderlijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 50 mg éénmaal daags. De dosering moet op geleide van de bloeddrukreactie worden aangepast.

Bij patiënten die meer wegen dan 50 kg is de gebruikelijke dosis 50 mg éénmaal daags. In uitzonderlijke gevallen kan de dosis worden aangepast tot een maximum van 100 mg éénmaal daags. Dagelijkse doseringen boven 1,4 mg/kg (of boven 100 mg) zijn bij kinderen niet onderzocht.

Losartan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 6 jaar, omdat de gegevens bij deze patiëntengroepen beperkt zijn.

Het gebruik van losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73 m², omdat hierover geen gegevens beschikbaar zijn (zie ook rubriek 4.4).

Losartan wordt ook niet aanbevolen bij kinderen met een leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.4).

Gebruik bij ouderen
Alhoewel bij patiënten ouder dan 75 jaar moet worden overwogen de behandeling met 25 mg in te stellen, is dosisaanpassing voor ouderen meestal niet nodig.

Wijze van toediening
Losartan tabletten moeten ingenomen worden met een glas water.
Losartan tabletten kan met of zonder voedsel worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubrieken 4.4 en 6.1.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Het gelijktijdig gebruik van Losartan Krka 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

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

Hypotensie en gestoorde elektrolyten/vochthuishouding
Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis en bij verhoging van de dosis, kan optreden bij patiënten bij wie sprake is van volume- en/of natriumdepletie door krachtige diuretische therapie,

zoutbeperkt dieet, diarree of braken. Deze situatie moet voor toediening van losartan worden gecorrigeerd, of er moet een lagere aanvangsdosis worden toegepast (zie rubriek 4.2). Dit geldt ook voor kinderen en adolescenten van 6-18 jaar oud.

Gestoorde elektrolytenhuishouding
Een gestoorde elektrolytenhuishouding komt vaak voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met of zonder diabetes, en moet behandeld worden. In een klinische studie bij type 2-diabetici met nefropathie was de incidentie van hyperkaliëmie in de groep behandeld met losartan hoger dan in de placebogroep (zie rubriek 4.8). Daarom moeten de plasmaconcentraties van het kalium en de creatinineklaringwaarden zorgvuldig worden gecontroleerd. Vooral patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.
Gelijktijdig gebruik van losartan en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium, of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprimbevattende geneesmiddelen) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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.

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een leverfunctiestoornis moet een lagere dosis worden overwogen; dit omdat uit farmacokinetische gegevens blijkt dat bij patiënten met cirrose de plasmaconcentratie van losartan significant verhoogd is. Er is geen therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom moet losartan niet aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis worden toegediend (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).
Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

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

Gebruik bij kinderen met een nierfunctiestoornis
Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m², omdat hier geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

De nierfunctie moet tijdens behandeling met losartan regelmatig gecontroleerd worden, omdat deze kan verslechteren. Dit geldt met name als losartan wordt gegeven in situaties dat ook andere aandoeningen (koorts, dehydratie) aanwezig zijn die de nierfunctie kunnen verminderen.

Gelijktijdig gebruik van losartan met ACE-remmers blijkt de nierfunctie te verslechteren. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Niertransplantatie
Er is geen ervaring bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Primair hyperaldosteronisme
Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren over het algemeen niet op antihypertensieve geneesmiddelen die via remming van het renine-angiotensinesysteem werken. Daarom wordt het gebruik van losartan niet aanbevolen.

Coronaire hartziekten en cerebrovasculaire ziekte
Zoals met alle antihypertensieve geneesmiddelen kan overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekte resulteren in een myocardinfarct of beroerte.

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.
Er is onvoldoende therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met hartfalen en een gelijktijdig bestaande ernstige nierfunctiestoornis, bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV) en bij patiënten met hartfalen en symptomatische levensbedreigende hartritmestoornissen. Daarom moet losartan bij deze patiëntengroep voorzichtig worden toegepast. De combinatie van losartan en een bètablokker moet voorzichtig worden toegepast (zie rubriek 5.1).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie
Zoals met andere vasodilatatoren moet in het bijzonder voorzichtigheid worden betracht bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

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

Zwangerschap
Tijdens zwangerschap dient losartan niet te worden ingesteld. Tenzij voortzetting van de behandeling met losartan essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden overgezet worden naar andere bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met losartan direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

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 gecombineerd 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antihypertensiva kunnen de bloeddrukverlagende werking van losartan versterken. Gelijktijdig gebruik met andere middelen die hypotensie als nevenwerking kunnen veroorzaken (zoals tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen, amifostine) kunnen het risico op hypotensie vergroten.

Losartan wordt voornamelijk door cytochroom-P450 (CYP) 2C9 omgezet in de actieve carboxylzuurmetaboliet. In een klinisch onderzoek bleek dat fluconazol (remmer van CYP2C9) de blootstelling aan de actieve metaboliet met ongeveer 50% verlaagt. Het bleek dat gelijktijdige behandeling van losartan en rifampicine (inductor van metaboliserende enzymen) de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet met 40% verlaagt. De klinische relevantie van dat effect is onbekend. Er werd geen verschil in blootstelling vastgesteld bij gelijktijdige behandeling met fluvastatine (zwakke remmer van CYP2C9).

Net als met andere geneesmiddelen die angiotensine II of zijn effecten remmen, kan het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die kalium vasthouden (kaliumsparende diuretica: amiloride, triamtereen, spironolacton) of die het kalium kunnen verhogen (bv. heparine,), kaliumsupplementen of zoutvervangers die kalium bevatten, leiden tot een verhoogd serumkalium. Co-medicatie wordt niet aangeraden.

Bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentratie en toxiciteit gemeld. Er zijn ook zeldzame gevallen gemeld met angiotensine II-receptorantagonisten. Gelijktijdige toediening van lithium en losartan moet voorzichtig worden ingesteld. Als deze combinatie noodzakelijk blijkt, wordt controle van het serumlithium tijdens het gelijktijdige gebruik aanbevolen.

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

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).

Pompelmoessap 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 pompelmoessap moet worden vermeden tijdens het gebruik van losartan tabletten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van losartan wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Gebruik van losartan is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Het is bekend dat blootstelling aan AIIRAs tijdens het tweede en derde trimester bij mensen fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan veroorzaken (zie rubriek 5.3).
Mocht er vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan losartan hebben plaatsgevonden, wordt echo-onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder losartan heeft gebruikt moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding
Aangezien geen informatie beschikbaar is omtrent het gebruik van losartan tijdens het geven van borstvoeding, is het gebruik van losartan niet aanbevolen en verdienen andere behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel tijdens het geven van borstvoeding de voorkeur, zeker in het geval van pasgeborenen of prematuren.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Losartan is in klinisch onderzoek als volgt bestudeerd:
- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij > 3000 volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met essentiële hypertensie,
- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 177 hypertensieve kinderen van 6- 16 jaar,
- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij > 9000 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met linkerventrikelhypertrofie (LIFE studie, zie rubriek 5.1),
- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij > 7700 volwassen patiënten met chronisch hartfalen (ELITE I, ELITE II en HEAAL studie, zie rubriek 5.1),
- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij > 1500 type 2-diabetici van 31 jaar en ouder met

proteïnurie (RENAAL studie, zie rubriek 5.1).

In deze klinische studies was de meest voorkomende bijwerking duizeligheid.

- Zeer vaak (≥1/10),
- Vaak (≥1/100, <1/10),
- Soms (≥1/1000, <1/100),
- Zelden (≥1/10.000, <1/1000),
- Zeer zelden (<1/10.000),
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. De frequentie van bijwerkingen vastgesteld in placebo-gecontroleerde klinische studies en tijdens postmarketing ervaring

Bijwerking	**Frequentie van de bijwerking per indicatie**				**Andere**
	Hypertensie	**Hypertensie-patiënten met linker-ventrikel-hypertrofie**	**Chronisch hartfalen**	**Hypertensie en type 2-diabetes met nierziekte**	**Postmar-keting ervaring**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					
anemie			vaak		frequentie niet bekend
trombocytopenie					frequentie niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen					
overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties, angio-oedeem* en vasculitis**					zelden
Psychische stoornissen					
depressie					frequentie niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen					
duizeligheid	vaak	vaak	vaak	vaak	
slaperigheid	soms				
hoofdpijn	soms		soms		
slaapstoornissen	soms				
paresthesie			zelden		
migraine					frequentie niet bekend
dysgeusie					frequentie niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					
vertigo	vaak	vaak			
tinnitus					frequentie niet bekend
Hartaandoeningen					
palpitaties	soms				
angina pectoris	soms				
syncope			zelden		

atriumfibrilleren			zelden		
cerebrovasculair accident			zelden		
Bloedvataandoeningen					
(orthostatische) hypotensie, met inbegrip van dosisafhankelijke orthostatische effecten) ‖	soms		vaak	vaak	
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen					
dyspneu			soms		
hoesten			soms		frequentie niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen					
buikpijn	soms				
obstipatie	soms				
diarree			soms		frequentie niet bekend
misselijkheid			soms		
braken			soms		
intestinaal angio-oedeem					zelden
Lever- en galaandoeningen					
pancreatitis					frequentie niet bekend
hepatitis					zelden
abnormale leverfuncties					frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen					
urticaria			soms		frequentie niet bekend
pruritus			soms		frequentie niet bekend
uitslag	soms		soms		frequentie niet bekend
fotosensitiviteit					frequentie niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					
myalgie					frequentie niet bekend
artralgie					frequentie niet bekend
rhabdomyolyse					frequentie niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen					
nierfunctiestoornis			vaak		
nierfalen			vaak		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
erectiestoornissen/impotentie					frequentie niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
asthenie	soms	vaak	soms	vaak	
vermoeidheid	soms	vaak	soms	vaak	
oedeem	soms				

malaise					frequentie niet bekend
Onderzoeken					
hyperkaliëmie	vaak		soms†	vaak‡	
verhoogde alanine aminotransferase (ALT)§	zelden				
stijging van bloedureum, serumcreatinine en serumkalium			vaak		
hyponatriëmie					frequentie niet bekend
hypoglykemie				vaak	

***** waaronder zwelling van de larynx, glottis, gezicht, lippen, farynx, en/of de tong (luchtwegobstructie veroorzakend); bij enkele van deze patiënten was in het verleden angio-oedeem gemeld in samenhang met de toediening van andere geneesmiddelen waaronder ACE-remmers
**waaronder Henoch-Schönlein purpura
‖ vooral bij patiënten met intravasculaire volumedepletie, bv. patiënten met ernstig hartfalen of onder behandeling met hoge doses diuretica
† vaak bij patiënten die 150 mg losartan toegediend kregen in plaats van 50 mg
‡in een klinisch onderzoek gevoerd bij type 2-diabetici met nefropathie, ontwikkelde 9,9% van de patiënten behandeld met losartan hyperkaliëmie > 5,5 mmol/l tegenover 3,4% van de patiënten behandeld met placebo
§ verdwijnt meestal na stopzetting van de behandeling

De volgende bijkomende bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die losartan kregen dan bij placebo (frequentie niet bekend): rugpijn, urineweginfecties en griepachtige verschijnselen.

Nier- en urinewegaandoeningen:
Als gevolg van remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn bij risicopatiënten veranderingen in de nierfunctie waaronder nierfalen gemeld; deze veranderingen in nierfunctie kunnen na stopzetting van de behandeling reversibel zijn (zie rubriek 4.4).

Kinderen
Het bijwerkingenprofiel voor kinderen lijkt overeen te komen met dat wat bij volwassen patiënten wordt gezien. Er zijn beperkte gegevens bij kinderen.

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

4.9 Overdosering

Verschijnselen van intoxicatie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. De meest waarschijnlijke symptomen van overdosering zijn hypotensie en tachycardie. Door parasympatische (vagale) stimulatie kan bradycardie optreden.

Behandeling van intoxicatie
Indien er symptomatische hypotensie optreedt, dient een ondersteunende behandeling te worden ingesteld. De maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van de inname van het geneesmiddel en de soort en ernst van de symptomen. Stabilisatie van het cardiovasculair systeem moet prioriteit krijgen. Na orale inname is toediening van een voldoende hoge dosis geactiveerde kool geïndiceerd. Daarna moeten de vitale parameters zorgvuldig worden gecontroleerd. Waar nodig moeten de vitale parameters worden gecorrigeerd.
Noch losartan noch de actieve metaboliet kunnen door hemodialyse worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensie II-antagonisten, ATC-code: C09CA01

Losartan is een synthetische orale angiotensine II-receptor (type AT_1)-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 AT_1-receptor, die in vele weefsels wordt aangetroffen (bv. 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 AT_1-receptor. *In vitro* en *in vivo* blokkeren losartan en de farmacologisch actieve carboxylzuurmetaboliet E-3174 alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II, ongeacht de bron of de syntheseroute.

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

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

Zowel losartan als de belangrijkste actieve metaboliet heeft een veel grotere affiniteit voor de AT_1-receptor dan voor de AT_2-receptor. Op basis van gewicht is de actieve metaboliet 10 tot 40 maal actiever dan losartan.

In een onderzoek dat specifiek was opgezet om de incidentie van hoest te beoordelen bij patiënten die worden behandeld met losartan in vergelijking met patiënten die met ACE-remmers worden behandeld, was de incidentie van hoest die werd gemeld door patiënten die losartan of hydrochloorthiazide kregen ongeveer gelijk en significant lager dan bij patiënten die met een ACE-

remmer werden behandeld. Daarnaast was in een algehele analyse van 16 dubbelblinde klinische studies bij 4131 patiënten de incidentie van spontaan gemelde hoest bij met losartan behandelde patiënten ongeveer gelijk (3,1 %) aan die bij patiënten die werden behandeld met placebo (2,6 %) of hydrochloorthiazide (4,1 %), terwijl de incidentie met ACE-remmers 8,8 % was.

Bij niet-diabetische hypertensiepatiënten met proteïnurie geeft toediening van kaliumlosartan een significante vermindering van de proteïnurie, fractionele excretie van albumine en IgG. Losartan handhaaft de glomerulaire filtratiesnelheid en vermindert de filtratiefractie. Over het algemeen geeft losartan een verlaging van het serumurinezuur (meestal < 0,4 mg/dl), die bij chronische therapie aanhoudt.
Losartan heeft geen effect op autonome reflexen en geen aanhoudend effect op het plasma norepinefrine.
Bij patiënten met linkerventrikelfalen gaven de doses 25 mg en 50 mg losartan positieve hemodynamische en neurohormonale effecten, gekarakteriseerd door een toename van de cardiale index en afnames van de pulmonale capillaire wiggedruk, systemische vaatweerstand, gemiddelde systemische arteriële druk en hartfrequentie en een verlaging van de circulerende spiegels aldosteron en norepinefrine. Bij deze hartfalenpatiënten was het optreden van hypotensie dosisafhankelijk.

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

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

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

LIFE-studie
De Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE-studie) was een gerandomiseerd, trippelblind, 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 1x/dag of atenolol 50 mg 1x/dag. Als de streefbloeddruk (< 140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd, en zonodig werd de dosis losartan of atenolol dan nog verhoogd naar 100 mg 1x/dag.
Om de streefbloeddruk te bereiken, werden waar nodig andere antihypertensiva toegevoegd, maar geen ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten of bètablokkers.

De gemiddelde duur van opvolging 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 was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen.

Ras
In de LIFE-studie hadden met losartan behandelde negroïde patiënten een hoger risico op het primaire gecombineerde eindpunt, te weten een cardiovasculair voorval (bv. hartinfarct, cardiovasculaire dood) en voornamelijk beroerte dan de negroïde patiënten die met atenolol werden behandeld. Daarom zijn de resultaten die met losartan versus atenolol in de LIFE-studie zijn waargenomen ten aanzien van cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit niet van toepassing voor negroïde patiënten met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie.

RENAAL-studie
De Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)-studie was een wereldwijd gecontroleerd klinisch onderzoek bij 1513 type 2-diabetici met proteïnurie, met of zonder hypertensie. 751 patiënten werden met losartan behandeld. Het doel van de studie was een nefroprotectief effect van kaliumlosartan aan te tonen naast dat van het gunstige effect van bloeddrukverlaging alleen.
Patiënten met proteïnurie en een serumcreatinine van 1,3-3,0 mg/dl werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg 1x/dag, waar nodig getitreerd om een bloeddrukreactie te verkrijgen, of naar placebo, tegen de achtergrond van conventionele antihypertensieve therapie exclusief ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten.
De onderzoekers werden geïnstrueerd om waar nodig de studiemedicatie naar 100 mg/dag te titreren; 72% van de patiënten gebruikten het grootste deel van de tijd de dosis 100 mg/dag. Andere antihypertensiva (diuretica, calciumantagonisten, alfa- en bètareceptorblokkers en ook centraal werkende antihypertensiva) waren als aanvullende behandeling toegestaan afhankelijk van de behoefte in beide groepen. Patiënten werden tot 4,6 jaar gevolgd (gemiddeld 3,4 jaar).
Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van verdubbeling van het serumcreatinine, nierfalen in het eindstadium (dialyse of transplantatie nodig) of dood.

Uit de resultaten bleek dat behandeling met losartan (327 voorvallen) versus placebo (359 voorvallen) een risicoreductie van 16,1% gaf (p=0,022), voor het aantal patiënten dat het primaire samengestelde eindpunt bereikte. Voor de volgende individuele en gecombineerde componenten van het primaire eindpunt gaven de resultaten een significante risicoreductie te zien in de met losartan behandelde groep: risicoreductie 25,3% voor verdubbeling van het serumcreatinine (p=0,006); risicoreductie 28,6% voor nierfalen in het eindstadium (p=0,002); risicoreductie 19,9% voor nierfalen in het eindstadium of dood (p=0,009); risicoreductie 21,0% voor verdubbeling van het serumcreatinine of nierfalen in het eindstadium (p=0,01).
De mortaliteit ongeacht de oorzaak verschilde tussen de twee behandelingsgroepen niet significant.
In dit onderzoek werd losartan over het algemeen goed verdragen, wat blijkt uit het aantal stopzettingen wegens bijwerkingen dat vergelijkbaar was met de placebogroep.

HEAAL-studie
De Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL)-studie was een wereldwijd gecontroleerd klinisch onderzoek bij 3834 patiënten in de leeftijd van 18 tot 98 jaar met hartfalen (NYHA klasse II-IV) die een behandeling met ACE-remmers niet verdroegen. Patiënten werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg 1 dd tegen de achtergrond van conventionele therapie exclusief ACE-remmers.

De patiënten werden meer dan 4 jaar gevolgd (gemiddeld 4,7 jaar). Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van alle oorzaken van overlijden of ziekenhuisopname door hartfalen.

Uit de resultaten bleek dat behandeling met 150 mg losartan (828 voorvallen) versus 50 mg losartan (889 voorvallen) een risicoreductie van 10,1% gaf (p=0,027 95% betrouwbaarheidsinterval 0,82-0,99) in het aantal patiënten dat het samengesteld eindpunt bereikte. Dit was vooral toe te schrijven aan een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames door hartfalen. Behandeling met 150 mg losartan verminderde het risico van ziekenhuisopname door hartfalen met 13,5% in vergelijking tot 50 mg losartan (p=0,025 95% betrouwbaarheidsinterval 0,76-0,98). Het aantal patiënten dat kwam te overlijden, ongeacht de oorzaak, verschilde tussen de twee behandelingsgroepen niet significant. Nierfunctiestoornis, hypotensie en hyperkaliëmie kwamen vaker voor in de 150 mg groep dan in de 50 mg groep, maar deze bijwerkingen leidden niet tot significant meer stopzettingen van de behandeling dan in de 150 mg groep.

ELITE I- en ELITE II- studie

In de ELITE-studie, duur 48 weken bij 722 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) werd er geen verschil waargenomen tussen de patiënten die met losartan werden behandeld en zij die met captopril werden behandeld ten aanzien van het primaire eindpunt van een langetermijnverandering in de nierfunctie. De waarneming in de ELITE I-studie dat in vergelijking met captopril, losartan het risico op mortaliteit verminderde werd niet bevestigd in de daarna verrichte ELITE II-studie, welke hieronder wordt beschreven.

In de ELITE II-studie werd losartan 50 mg 1 x/dag (aanvangsdosis 12,5 mg, getitreerd naar 25 mg, dan 50 mg 1 x/dag) vergeleken met captopril 50 mg 3 x/dag (aanvangsdosis 12,5 mg, getitreerd naar 25 mg, en dan 50 mg 3 x/dag). Het primaire eindpunt van dit prospectieve onderzoek was mortaliteit door alle oorzaken.

In dit onderzoek werden 3152 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) bijna twee jaar gevolgd (mediaan: 1,5 jaar) om vast te stellen of losartan de mortaliteit door alle oorzaken sterker vermindert dan captopril. Het primaire eindpunt gaf geen statistisch significant verschil in vermindering van de mortaliteit door alle oorzaken tussen losartan en captopril te zien.

In beide met een comparator gecontroleerde (niet placebogecontroleerde) klinische onderzoeken bij patiënten met hartfalen werd losartan beter verdragen dan captopril, vastgesteld op grond van een significant lager aantal stopzettingen van de therapie wegens bijwerkingen en een significant lagere frequentie van hoest.

In de kleine subgroep (22% van alle HF-patiënten) in ELITE II die bij baseline bètablokkers gebruikte, werd een hogere mortaliteit gezien.

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.

Pediatrische patiënten

Hypertensie bij kinderen
Het antihypertensieve effect van Losartan Krka is vastgesteld in een klinisch onderzoek bij 177 hypertensieve kinderen van 6 - 16 jaar oud met een lichaamsgewicht > 20 kg en een glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73m². Patiënten die tussen 20 en 50 kg wogen kregen hetzij 2,5, 25 of 50 mg losartan per dag en patiënten die meer wogen dan 50 kg kregen hetzij 5, 50 of 100 mg losartan per dag. Na drie weken bleek dat losartan eenmaal daags toegediend de dalwaarde van de bloeddruk op dosisafhankelijke wijze had verlaagd.

In het algemeen was de reactie dosisafhankelijk. De dosis-reactierelatie was zeer duidelijk bij vergelijking van de groep met de lage dosis en de groep met de middendosis (periode I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), maar zwakte af bij vergelijking van de groep met de middendosis en de groep met de hoge dosis (periode I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). De laagste onderzochte doses, 2,5 en 5 mg, overeenkomend met een gemiddelde dagelijkse dosis van 0,07 mg/kg, leken geen consistente bloeddrukverlagende werkzaamheid te geven.

Deze resultaten werden bevestigd tijdens periode II van het onderzoek waarin patiënten willekeurig werden toegewezen aan voortzetting van losartan of placebo, na drie weken therapie. Het verschil in bloeddrukverhoging vs. placebo was het grootste in de middendosisgroep (middendosis 6,70 mmHg vs. hoge dosis 5,38 mmHg). De stijging in dalwaarde van de diastolische bloeddruk was bij patiënten die placebo kregen en zij die met losartan in de laagste dosis in elke groep doorgingen gelijk, wat wederom aannemelijk maakt dat de laagste dosis in elke groep geen significant bloeddrukverlagend effect had.

De langetermijneffecten van losartan op de groei, puberteit en algehele ontwikkeling zijn niet onderzocht. De langetermijneffectiviteit van antihypertensieve therapie met losartan in de jeugd om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te verminderen is ook niet vastgesteld.

Bij hypertensieve (N=60) en normotensieve (N=246) kinderen met proteïnurie is het effect van losartan op proteïnurie beoordeeld in een 12-weeks, met placebo en actieve stof (amlodipine) gecontroleerd klinisch onderzoek. Proteïnurie werd gedefinieerd als urinaire eiwit/creatinineratio van ≥ 0,3. De hypertensieve patiënten (leeftijd 6-18 jaar) werden gerandomiseerd naar hetzij losartan (n=30) of amlodipine (n=30). De normotensieve patiënten (leeftijd 1-18 jaar) werden gerandomiseerd naar hetzij losartan (n=122) of placebo (n=124). Losartan werd gegeven in doses van 0,7 mg/kg tot 1,4 mg/kg (tot een maximumdosis van 100 mg per dag). Amlodipine werd gegeven in doses van 0,05 mg/kg tot 0,2 mg/kg (tot een maximumdosis van 5 mg per dag).

In het algemeen hadden patiënten die losartan kregen na 12 weken behandeling een statistisch significante verlaging t.o.v. baseline in proteïnurie van 36% versus 1% verhoging in de placebo/amlodipinegroep ($p \leq 0,001$). Bij hypertensieve patiënten die losartan kregen, was er een vermindering van de proteïnurie t.o.v. de uitgangswaarde van -41,5% (95%-BI -29,9;-51,1) tegen

+2,4% (95%-BI -22,2;14,1) in de amlodipinegroep. De afname van zowel de systolische bloeddruk als de diastolische bloeddruk was in de losartangroep (-5,5/-3,8 mmHg) groter dan in de amlodipinegroep (-0,1/+0,8 mmHg). Bij normotensieve kinderen werd een geringe bloeddrukverlaging gezien in de losartangroep (-3,7/-3,4 mmHg) versus placebo. Er werd geen significante correlatie tussen de afname in de proteïnurie en de bloeddruk opgemerkt, maar het is mogelijk dat de bloeddrukverlaging deels verantwoordelijk was voor de afname van de proteïnurie in de losartangroep.

De langetermijneffecten van losartan bij kinderen met proteïnurie zijn onderzocht tot maximaal 3 jaar in de open-label veiligheidsextensiefase van dezelfde studie, waarin alle patiënten die de basisstudie van 12 weken voltooiden werden uitgenodigd om deel te nemen. In totaal 268 patiënten namen deel aan de open-label extensiefase en werden opnieuw gerandomiseerd naar losartan (n=134) of enalapril (n=134); 109 patiënten hadden ≥ 3 jaar follow-up (vooraf gespecificeerd afkappunt van ≥ 100 patiënten die 3 jaar follow-up in de extensieperiode voltooiden). Het dosisbereik van losartan en enalapril, toegediend volgens het inzicht van de onderzoeker, waren 0,30 tot 4,42 mg/kg/dag resp. 0,02 tot 1,13 mg/kg/dag. De maximale dagelijkse doses van 50 mg voor < 50 kg lichaamsgewicht en 100 mg > 50 kg werden voor de meeste patiënten tijdens de extensiefase van de studie niet overschreden.

Samenvattend: de resultaten van de veiligheidsextensie laten zien dat losartan goed verdragen werd en tot aanhoudende verlagingen van proteïnurie leidde zonder waarneembare verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) gedurende 3 jaar. Voor normotensieve patiënten (n=205) had enalapril een numeriek groter effect dan losartan op proteïnurie (-33,0% (95%-BI -47,2;-15,0) vs -16,6% (95%-BI -34,9; 6,8)) en op de GFR (9,4 (95%-BI 0,4; 18,4) vs -4,0 (95%-BI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m^2)). Voor hypertensieve patiënten (n=49) had losartan een numeriek groter effect op proteïnurie (-44,5% (95%-BI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95%-BI -62,5; -2,2)) en GFR (18,9 (95%-BI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95%-BI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m^2.

Een open-label dose-ranging klinische studie werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van losartan bij kinderen van 6 maanden tot 6 jaar met hypertensie te onderzoeken. In totaal 101 patiënten werden gerandomiseerd naar een van drie verschillende initiële doses van open-label losartan: een lage dosis van 0,1 mg/kg/dag (n=33), een middendosis van 0,3 mg/kg/dag (n=34) of een hoge dosis van 0,7 mg/kg/dag (n=34). 27 van deze patiënten waren peuters die werden gedefinieerd als kinderen van 6-23 maanden. De studiemedicatie werd getitreerd naar het volgende doseringsniveau in week 3, 6, en 9 voor patiënten die niet de beoogde bloeddrukwaarde haalden en nog niet de maximale dosis (1,4 mg/kg/dag, niet meer dan 100 mg/dag) losartan kregen.

Van de 99 patiënten die werden behandeld met de studiemedicatie, gingen 90 (90,9%) patiënten door naar de extensiefase van de studie met elke 3 maanden follow up bezoeken. De gemiddelde therapieduur was 264 dagen.

Samenvattend was de gemiddelde bloeddrukdaling t.o.v. baseline vergelijkbaar tussen alle behandelingsgroepen (verandering t.o.v. baseline tot week 3 in SBP was respectievelijk -7,3, -7,6 en -6,7 mmHg voor de lage, midden- en hoge doseringsgroepen; de verlaging t.o.v. baseline tot week 3 in DBP was -8,2, -5,1 en -6,7 mmHg voor de lage, midden- en hoge doseringsgroepen). Er was echter geen statistisch significant dosisafhankelijk effect op de respons voor SBP en DBP.

Losartan, in doseringen tot 1,4 mg/kg, werd over het algemeen goed verdragen bij hypertensieve kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar na 12 weken behandeling. Het totale veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en ondergaat het first-passmetabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetaboliet en andere inactieve metabolieten gevormd worden. De systemische biologische beschikbaarheid van losartan tabletten is ongeveer 33%. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metaboliet worden na 1 uur resp. 3-4 uur bereikt.

Distributie

Zowel losartan als de actieve metaboliet worden voor meer dan of gelijk aan 99% aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk albumine. Het verdelingsvolume van losartan is 34 liter.

Biotransformatie

Ongeveer 14% van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt in de actieve metaboliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van ^{14}C-gelabeld losartan wordt 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.

Eliminatie

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

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties van losartan en de actieve metaboliet polyexponentieel af met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 2 uur resp. 6-9 uur. Bij eenmaaldaagse toediening van 100 mg is er geen belangrijke mate van accumulatie van losartan of de actieve metaboliet in het plasma.

Losartan en zijn metabolieten worden zowel met de gal als met de urine uitgescheiden. Na een orale dosis/intraveneuze toediening van ^{14}C-gelabeld losartan bij de mens wordt ongeveer 35% / 43% van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 58% / 50% in de feces.

Eigenschappen bij patiënten

Bij oudere hypertensieve patiënten zijn de plasmaconcentraties van losartan en de actieve metaboliet niet significant anders dan die welke zijn gezien bij jonge hypertensiepatiënten.

Bij vrouwelijke hypertensiepatiënten was de plasmaconcentratie van losartan tot twee maal zo hoog als bij mannelijke hypertensiepatiënten, terwijl de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet tussen mannen en vrouwen niet verschilden.

Bij patiënten met milde tot matige, door alcohol geïnduceerde levercirrose waren de plasmaconcentraties van losartan en actieve metaboliet na orale toediening 5 respectievelijk 1,7 maal hoger dan bij jonge mannelijke vrijwilligers (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De plasmaconcentraties van losartan zijn niet anders bij patiënten met een creatinineklaring boven 10 ml/minuut. In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie is de AUC van losartan ongeveer twee maal hoger dan bij hemodialysepatiënten.

De plasmaconcentraties van de actieve metaboliet zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij hemodialysepatiënten niet anders.

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

Farmacokinetiek bij kinderen
De farmacokinetiek van losartan is onderzocht bij 50 hypertensieve kinderen > 1 maand tot < 16 jaar oud na een eenmaaldaagse orale toediening van ongeveer 0,54 tot 0,77 mg/kg losartan (gemiddelde doses).
Uit de resultaten blijkt dat in alle leeftijdsgroepen de actieve metaboliet uit losartan gevormd wordt. Na orale toediening aan pasgeborenen en peuters, kleuters, schoolgaande kinderen en adolescenten waren de resultaten voor de farmacokinetische parameters van losartan ongeveer gelijk. De farmacokinetische parameters voor de metaboliet verschilden sterker tussen de leeftijdsgroepen. Deze verschillen werden bij vergelijking van kleuters en adolescenten statistisch significant. De blootstelling in pasgeborenen/peuters was relatief hoog.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde doses gaf toediening van losartan een verlaging van de parameters voor de rode bloedcellen (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet), verhoging van het ureum-N in het serum en incidentele verhogingen van het serumcreatinine, verlaging van het hartgewicht (zonder histologisch correlaat) en gastro-intestinale veranderingen (mucosalaesies, ulcera, erosies, bloedingen). Net als andere stoffen met een direct effect op het renine-angiotensinesysteem blijkt losartan ongunstige reacties op de laat-foetale ontwikkeling te induceren die leiden tot dood en misvorming van de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Losartan Krka 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg:
Tabletkern:
cellactose (lactosemonohydraat en cellulose poeder)
gepregelatiniseerd maïszetmeel
maïszetmeel
microkristallijne cellulose
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat

Losartan Krka 12,5 mg, 25 mg:
Filmomhulling:
hypromellose
talk
propyleenglycol
titaandioxide (E171)

quinolinegeel (E104)

Losartan Krka 50 mg, 100 mg:
Filmomhulling:
hypromellose
talk
propyleenglycol
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Polyethyleen (HDPE) tablettencontainer met verzegelde polypropyleen (PP) sluiting:
Losartan Krka 12,5 mg: Na eerste opening van de container moet het product binnen 250 dagen worden gebruikt.
Losartan Krka 100 mg: Na eerste opening van de container moet het product binnen 100 dagen worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/PVDC blisterverpakking met transparante folie en een laag aluminiumfolie gebruikt voor afdekking; doosje)
Losartan Krka 12,5 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 filmomhulde tabletten,
Losartan Krka 25 mg: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 filmomhulde tabletten,
Losartan Krka 50 mg: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 filmomhulde tabletten,
Losartan Krka 100 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 filmomhulde tabletten.

Polyethyleen (HDPE, witte) tablettencontainer met polypropyleen sluiting. Polyethyleen droogstop gevuld met silicagel.
Losartan Krka 50 mg: 250 filmomhulde tabletten, in een kartonnen doos.

Polyethyleen (HDPE, witte) tablettencontainer met verzegelde polypropyleen (PP) sluiting
Losartan Krka 12,5 mg: 250 filmomhulde tabletten, in een kartonnen doos.
Losartan Krka 100 mg: 100 filmomhulde tabletten, in een kartonnen doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

BE356413 Losartan Krka 12,5 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking)
BE579902 Losartan Krka 12,5 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer)
BE356422 Losartan Krka 25 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking)
BE356431 Losartan Krka 50 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking)
BE356447 Losartan Krka 50 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer)
BE356456 Losartan Krka 100 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking)
BE579911 Losartan Krka 100 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/12/2009.
Datum van hernieuwing van de vergunning: 08/05/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 04/2026
Goedkeuringsdatum: 04/2026