

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Losartan Viatris 12,5 mg tablet bevat 12,5 mg losartan (als kaliumzout).
Elke Losartan Viatris 25 mg tablet bevat 25 mg losartan (als kaliumzout).
Elke Losartan Viatris 50 mg tablet bevat 50 mg losartan (als kaliumzout).
Elke Losartan Viatris 100 mg tablet bevat 100 mg losartan (als kaliumzout).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke Losartan Viatris 12,5 mg tablet bevat 25,27 mg lactosemonohydraat.
Elke Losartan Viatris 25 mg tablet bevat 12,75 mg lactosemonohydraat.
Elke Losartan Viatris 50 mg tablet bevat 25,5 mg lactosemonohydraat.
Elke Losartan Viatris 100 mg tablet bevat 51,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Losartan Viatris 12,5 mg filmomhulde tabletten: ronde, blauwe filmomhulde tabletten.

Losartan Viatris 25 mg, 50 mg en 100 mg filmomhulde tabletten: ronde, witte filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6-18 jaar.
- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2-diabetes met proteinurie $\geq 0,5$ 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 een behandeling met remmers van het angiotensineconverterend enzym (ACE-remmers) niet geschikt wordt geacht wegens incompatibiliteit, vooral hoesten, of contra-indicatie. Patiënten met hartfalen die gestabiliseerd zijn met een ACE-remmer, mogen niet worden overgeschakeld op losartan. De patiënten moeten een linkerventrieklejectiefractie $\leq 40\%$ hebben, klinisch stabiel zijn en een erkend behandelingsschema voor chronisch hartfalen krijgen.
- Verlaging van het risico op CVA bij volwassen patiënten met hypertensie en electrocardiografisch bewezen linkerventrikelhypertrofie (zie rubriek 5.1 LIFE-studie, ras).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

Bij de meeste patiënten is de gebruikelijke start- en onderhoudsdosering 50 mg eenmaal per dag. Het maximale antihypertensieve effect wordt bereikt 3-6 weken na de start van de behandeling. Sommige patiënten vinden extra baat bij een verhoging van de dosering tot 100 mg eenmaal per dag ('s morgens).

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

Type 2-diabetespatiënten met hypertensie en proteinurie $\geq 0,5$ g/dag

De gebruikelijke startdosering is 50 mg eenmaal per dag. De dosering kan worden verhoogd tot 100 mg eenmaal per dag naargelang de bloeddrukrespons vanaf een maand na de start van de behandeling. Losartan kan worden toegediend met andere antihypertensiva (zoals diuretica, calciumantagonisten, alfa- of bètablokkers en centraal werkende antihypertensiva) (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1) en ook met insuline en andere vaak gebruikte antidiabetica (zoals sulfonylureumderivaten, glitazon en glucosidaseremmers).

Hartfalen

De gebruikelijke startdosering van losartan bij patiënten met hartfalen is 12,5 mg eenmaal per dag. De dosering moet gewoonlijk om de week worden verhoogd (d.w.z. 12,5 mg per dag, 25 mg per dag, 50 mg per dag, 100 mg per dag, tot een maximumdosis van 150 mg eenmaal per dag) als die dosering door de patiënt wordt verdragen.

Verlaging van het risico op CVA bij patiënten met hypertensie en electrocardiografisch bewezen linkerventrikelhypertrofie

De gebruikelijke startdosering is 50 mg losartan eenmaal per dag. Een lage dosering van hydrochloorthiazide moet worden toegevoegd en/of de dosering van losartan moet worden verhoogd tot 100 mg eenmaal per dag afhankelijk van de bloeddrukrespons.

Speciale populaties

Gebruik bij patiënten met een depletie van het intravasculaire volume

Voor patiënten met een depletie van het intravasculaire volume (bv. patiënten die worden behandeld met diuretica in hoge dosering) moet worden gedacht aan een startdosering van 25 mg eenmaal per dag (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en hemodialysepatiënten

Er is geen aanpassing van de startdosering vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie en hemodialysepatiënten.

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie:

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

Pediatrische patiënten

6 maanden – jonger dan 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Losartan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat er een beperkte hoeveelheid gegevens is in deze patiëntengroep.

6 jaar tot 18 jaar

Bij patiënten die tabletten kunnen inslikken, is de aanbevolen dosering 25 mg eenmaal per dag bij patiënten > 20 tot < 50 kg (in uitzonderlijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 50 mg eenmaal per dag). De dosering moet worden aangepast volgens de bloeddrukrespons.

Bij patiënten > 50 kg is de gebruikelijke dosering 50 mg eenmaal per dag. In uitzonderlijke gevallen kan de dosering worden aangepast tot een maximum van 100 mg eenmaal per dag. Doseringen hoger dan 1,4 mg/kg (of meer dan 100 mg) per dag werden niet onderzocht bij pediatrie patiënten.

Het wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulusfiltratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m² omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie ook rubriek 4.4).

Gebruik bij ouderen

Hoewel moet worden overwogen om de behandeling te starten met 25 mg bij patiënten ouder dan 75 jaar, is een aanpassing van de dosering gewoonlijk niet noodzakelijk bij ouderen.

Wijze van toediening

Losartan Viatris moet worden ingeslikt met een glas water.
Losartan Viatris kan worden toegediend met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen (zie rubrieken 4.4 en 6.1).

2e en 3e trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)

Ernstige leverinsufficiëntie

Het gelijktijdig gebruik van Losartan Viatris 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 met een voorgeschiedenis van angio-oedeem (zwellen van het gezicht, de lippen, de keel en/of de tong) moeten van dichtbij worden gevolgd (zie rubriek 4.8).

Hypotensie en stoornissen van de elektrolyten/vochtbalans

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis en na verhoging van de dosering, kan optreden bij patiënten die in volume- en/of natriumdepletie zijn door een drastische behandeling

met diuretica, een zoutarm dieet, diarree of braken. Die aandoeningen moeten worden gecorrigeerd voor de toediening van losartan ofwel moet een lagere startdosering worden gebruikt (zie rubriek 4.2) Dat geldt ook voor kinderen van 6 tot 18 jaar.

Elektrolytenstoornissen

Elektrolytenstoornissen komen frequent voor bij patiënten met nierinsufficiëntie met of zonder diabetes en moeten worden behandeld. In een klinische studie die werd uitgevoerd bij type 2-diabetespatiënten met nefropathie, was de incidentie van hyperkaliëmie hoger in de groep die werd behandeld met losartan dan in de placebogroep (zie rubriek 4.8). Daarom moeten de plasmaconcentraties van kalium en de creatinineklaring van dichtbij worden gevolgd, vooral bij patiënten met hartfalen en een creatinineklaring van 30-50 ml/min.

Concomitant gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumhoudend vervangingszout, of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprimbevattende geneesmiddelen) samen met losartan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leverinsufficiëntie

Gezien farmacokinetische gegevens wijzen op significant hogere plasmaconcentraties van losartan bij cirrosepatiënten, moet een lagere dosering worden overwogen bij patiënten met een voorgeschiedenis van leverlijden. Er is geen therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Daarom mag losartan niet worden toegediend aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Losartan wordt evenmin aanbevolen bij kinderen met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Er zijn veranderingen van de nierfunctie met inbegrip van nierfalen gerapporteerd als gevolg van de remming van het renine-angiotensinesysteem (vooral bij patiënten van wie de nierfunctie afhangt van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zoals patiënten met ernstige hartinsufficiëntie of vooraf bestaande nierdisfunctie). Zoals met andere geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensinesysteem, zijn er ook stijgingen van het bloedureum en het serumcreatinine gerapporteerd bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de slagader van een solitaire nier. Die veranderingen van de nierfunctie kunnen reversibel zijn bij stopzetting van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van losartan bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de slagader van een solitaire nier.

Gebruik bij pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulusfiltratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m² omdat er geen gegevens zijn (zie rubriek 4.2).

De nierfunctie moet regelmatig worden gemonitord tijdens behandeling met losartan omdat de nierfunctie zou kunnen verslechteren. Dat is vooral zo als losartan wordt gegeven als er andere aandoeningen zijn (koorts, uitdroging) die waarschijnlijk een negatieve invloed zullen hebben op de nierfunctie.

Concomitant gebruik van losartan en ACE-remmers verstoort de nierfunctie. Concomitant gebruik wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Niertransplantatie

Er is geen ervaring bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme reageren doorgaans niet op antihypertensiva die het renine-angiotensinesysteem remmen. Daarom wordt het gebruik van losartan niet aanbevolen.

Coronair hartlijden en cerebrovasculair lijden

Zoals met alle antihypertensiva kan een te sterke bloeddrukdaling bij patiënten met ischemisch cardiovasculair en cerebrovasculair lijden resulteren in een myocardinfarct of een CVA.

Hartfalen

Bij patiënten met hartfalen met of zonder nierinsufficiëntie is er - net zoals met andere geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem - een risico op ernstige arteriële hypotensie en (vaak acute) nierinsufficiëntie.

Er is onvoldoende therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met hartfalen en concomitante ernstige nierinsufficiëntie, bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV) en bij patiënten met hartfalen en symptomatische, levensbedreigende hartritmestoornissen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van losartan in die patiëntengroepen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van de combinatie van losartan en een bètablokker (zie rubriek 5.1).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een aorta- of mitralisklepstenose of een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

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

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

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

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

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.

Zwangerschap

Losartan mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een verdere behandeling met

losartan essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een alternatieve bloeddrukverlagende behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met losartan onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Net zoals wordt gezien met remmers van het angiotensineconverterende enzym, zijn losartan en andere angiotensineantagonisten blijkbaar minder doeltreffend bij het verlagen van de bloeddruk bij zwarte mensen dan bij niet-zwarten, mogelijk door een hogere prevalentie van lage reninetoestand in de zwarte hypertensieve populatie.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antihypertensiva kunnen de bloeddrukverlagende effecten van losartan versterken. Concomitant gebruik met andere stoffen die hypotensie kunnen veroorzaken als bijwerking (zoals tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen en amifostine), kunnen het risico op hypotensie verhogen.

Losartan wordt vooral door cytochroom P450 (CYP) 2C9 gemetaboliseerd tot de actieve carboxylzuurmetaboliet. In een klinische studie werd vastgesteld dat fluconazol (een CYP2C9-remmer) de blootstelling aan de actieve metaboliet met ongeveer 50% verlaagt. Concomitante toediening van losartan en rifampicine (een inductor van de metaboliserende enzymen) verlaagde de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet met 40%. De klinische relevantie van dat effect is niet bekend. Er werd geen verschil in blootstelling gevonden bij concomitante behandeling met fluvastatine (een zwakke CYP2C9-remmer).

Zoals met andere geneesmiddelen die angiotensine II of zijn effecten blokkeren, kan concomitant gebruik van andere geneesmiddelen die kalium retineren (bv. kaliumsparende diuretica: amiloride, triamteren, spironolacton) of de kaliumspiegel kunnen verhogen (bv. Heparine, trimethoprimbevattende geneesmiddelen), kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen dat kalium bevatten, leiden tot een stijging van het serumkalium. Comedicatie is niet raadzaam.

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Er zijn ook zeer zeldzame gevallen gerapporteerd met angiotensine II-receptorantagonisten. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van lithium en losartan. Als die combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt controle van de serumlithiumconcentratie aanbevolen bij concomitant gebruik.

Als angiotensine II-receptorantagonisten tegelijk met NSAID's (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende dosering en niet-selectieve NSAID's) worden toegediend, kan het bloeddrukverlagende effect worden afgezwakt. Concomitant gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten of diuretica en NSAID's kan het risico op verergering van de nierfunctie met mogelijk acuut nierfalen en op stijging van het serumkalium verhogen, vooral bij patiënten die voordien al een slechte nierfunctie hadden. De combinatie

moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten goed worden gehydrateerd en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na starten van een concomitante behandeling en periodiek daarna.

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).

Grapefruitsap bevat componenten die CYP450-enzymen remmen en kan de concentratie van de actieve metabooliet van losartan verlagen, wat het therapeutische effect kan verminderen. Consumptie van grapefruitsap 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). Het gebruik van losartan is gecontra-indiceerd tijdens het 2e en het 3e trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's), kunnen er soortgelijke risico's zijn met die klasse van geneesmiddelen. Tenzij verdere toediening van een AIIRA essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met losartan onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart indien nodig.

Blootstelling aan een behandeling met AIIRA's tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3). In geval van blootstelling aan losartan vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van moeders die losartan hebben ingenomen, moeten van dichtbij worden gevolgd op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie is over het gebruik van losartan tijdens de periode van borstvoeding, wordt losartan niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding de voorkeur, vooral als borstvoeding wordt gegeven aan een pasgeborene of een premature zuigeling.

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 het vermogen om machines te bedienen. Bij het rijden of bedienen van machines moet echter voor ogen worden gehouden dat af en toe duizeligheid of sufheid kunnen optreden bij inname van antihypertensiva, vooral bij het starten van de behandeling of als de dosering wordt verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

Losartan werd als volgt onderzocht in klinische studies:

- in een gecontroleerde klinische studie bij > 3000 volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met essentiële hypertensie,
- in een gecontroleerde klinische studie bij 177 pediatrische patiënten van 6 tot 16 jaar met hypertensie
- in een gecontroleerde klinische studie bij > 9000 patiënten van 55 tot 80 jaar met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie (zie LIFE studie, rubriek 5.1)
- in gecontroleerde klinische studies bij > 7700 volwassen patiënten met chronisch hartfalen (zie ELITE I, ELITE II, en HEAAL studie, rubriek 5.1)
- in een gecontroleerde klinische studie bij > 1500 type 2-diabetespatiënten van 31 jaar of ouder en proteïnurie (zie RENAAL studie, rubriek 5.1)

In die klinische studies was duizeligheid de frequentste bijwerking.

De frequentie van de hieronder opgesomde bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: De frequentie van bijwerkingen geïdentificeerd van een placebo gecontroleerde klinische studie en post-marketing ervaring.

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen per indicatie				Andere
	Hypertensie	Patiënten met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie	Chronisch Hartfalen	Hypertensie en type 2 diabetes met nierlijden	Post-marketing ervaring
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					
anemia			vaak		frequentie niet bekend
trombocytopenie					frequentie niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen					
overgevoeligheid, anafylactische reacties, angio-oedeem*, en vasculitis**					zelden
Psychische stoornissen					
Depressie					frequentie niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen					
Duizeligheid	vaak	vaak	vaak	vaak	

Samenvatting van de productkenmerken

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					
Hartkloppingen	soms				
angina pectoris	soms				
Syncope			zelden		
Voorkamerfibrillatie			zelden		
cerebrovasculair accident			zelden		
Bloedvataandoeningen					
(orthostatische) hypotensie (inclusief dosisgebonden orthostatische effecten) †	soms		vaak	vaak	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
Dyspneu			soms		
Hoest			soms		frequentie niet bekend
Maag-darmstelselaandoeningen					
Buikpijn	soms				
Obstipatie	soms				
Diarree			soms		frequentie niet bekend
Nausea			soms		
Braken			soms		
Intestinaal angio-oedeem					zelden
Lever- en galaandoeningen					
pancreatitis					frequentie niet bekend
Hepatitis					zelden
Leverfunctiestoornissen					frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen					
Urticaria			soms		frequentie niet bekend
Pruritus			soms		frequentie niet bekend
Huiduitslag	soms		soms		frequentie niet bekend

Samenvatting van de productkenmerken

Fotosensitiviteit					frequentie niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					
Sierpijn					frequentie niet bekend
Gewrichtspijn					frequentie niet bekend
rhabdomyolyse					frequentie niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen					
Nierinsufficiëntie			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 alanineaminotransferase (ALT) §	zelden				
Stijging van het ureum in het bloed, het serumcreatinine en het serumkalium			vaak		
Hyponatriëmie					frequentie niet bekend
Hypoglykaemie				vaak	

*Waaronder zwelling van de larynx, glottis, gezicht, lippen, farynx en/of tong (wat luchtwegobstructie veroorzaakt); bij sommige van deze patiënten is 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. bij patiënten met ernstig hartfalen of onder behandeling met hoge doses diuretica

†Vaak bij patiënten die 150 mg losartan kregen in plaats van 50 mg losartan

‡In een klinisch onderzoek bij type 2-diabetici met nefropathie kreeg 9,9 % van de met losartan behandelde patiënten en 3,4 % van de met placebo behandelde patiënten hyperkaliëmie > 5,5 mmol/l

§Trad meestal niet meer op na stopzetting

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

Nier- en urinewegaandoeningen:

Als gevolg van remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn veranderingen van de nierfunctie met inbegrip van nierfalen gerapporteerd bij risicopatiënten. Die veranderingen van de nierfunctie kunnen reversibel zijn bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4)

Pediatrische patiënten

Het profiel van bijwerkingen bij pediatriese patiënten blijkt vergelijkbaar te zijn met wat wordt gezien bij volwassen patiënten. Gegevens in de pediatriese populatie zijn beperkt.

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

Symptomen van intoxicatie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke tekenen zouden hypotensie en tachycardie zijn. Er kan bradycardie optreden door parasymphatische (vagale) stimulering.

Behandeling van intoxicatie

Als er symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden gestart. De maatregelen hangen af van het tijdstip van inname van het geneesmiddel en van de ernst van de symptomen. Prioriteit moet worden gegeven aan het stabiliseren van de bloedsomloop. Na orale inname is toediening van een voldoende dosis actieve kool geïndiceerd. Daarna moeten de vitale parameters van dichtbij worden gevolgd. Indien nodig moeten de vitale parameters worden gecorrigeerd.

Noch losartan noch de actieve metaboliet kan worden verwijderd met hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptorantagonisten, niet-gecombineerd, ATC-code: C09CA01

Losartan is een synthetische orale angiotensine II-receptor (type AT₁)-antagonist. Angiotensine II, een krachtige vasoconstrictor, is het primaire actieve hormoon van het renine-angiotensinesysteem en een belangrijke determinant van de pathofysiologie van hypertensie. Angiotensine II bindt zich aan de AT₁-receptor, die in vele weefsels wordt teruggevonden (bv. glad spierweefsel van de bloedvaten, bijnieren, nieren en het hart), en zet dan meerdere

belangrijke biologische acties in gang, zoals vasoconstrictie en afgifte van aldosteron. Angiotensine II stimuleert ook de proliferatie van gladde spiercellen.

Losartan blokkeert selectief de AT₁-receptor. *In vitro* en *in vivo* blokkeert zowel losartan als zijn farmacologisch actieve carboxylzuurmetaboliet E-3174 alle fysiologisch relevante effecten van angiotensine II, ongeacht de bron of de wijze van synthese.

Losartan heeft geen agonistisch effect en blokkeert evenmin andere hormoonreceptoren of ionenkanalen die belangrijk zijn bij de cardiovasculaire regulering. Bovendien remt losartan het ACE (kininase II), het enzym dat bradykinine afbreekt, niet. Er is dan ook geen potentiëring van door bradykinine veroorzaakte bijwerkingen.

Tijdens toediening van losartan leidt het wegvallen van de negatieve terugkoppeling van angiotensine II op de reninesecretie tot een stijging van de plasmarenineactiviteit (PRA). Een stijging van de PRA leidt tot een stijging van angiotensine II in het plasma. Ondanks die stijging blijven de bloeddrukverlagende werking en de onderdrukking van de plasma-aldosteronconcentratie gehandhaafd, wat wijst op een effectieve blokkade van de angiotensine II-receptor. Na stopzetting van losartan dalen de PRA en de angiotensine II-concentratie binnen drie dagen tot de initiële waarden.

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

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.

Hypertensiestudies

In gecontroleerde klinische studies gaf toediening van losartan eenmaal per dag aan patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie een statistisch significante daling van de systolische en de diastolische bloeddruk. Bij meting van de bloeddruk 24 uur na toediening versus 5-6 uur na toediening werd een bloeddrukdaling over 24 uur aangetoond; het natuurlijke circadiaanse ritme bleef bestaan. De bloeddrukdaling op het einde van het toedieningsinterval was 70 - 80% van het effect dat werd gezien 5-6 uur na toediening.

Stopzetting van losartan bij hypertensieve patiënten resulteerde niet in een abrupte stijging van de bloeddruk (rebound). Ondanks de sterke daling van de bloeddruk had losartan geen klinisch significant effect op de hartfrequentie.

Losartan is even doeltreffend bij mannen als bij vrouwen en bij jongere (jonger dan 65 jaar) als bij oudere patiënten met hypertensie.

LIFE-studie

De LIFE-studie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) was een gerandomiseerde, drievoudig blinde, actief-gecontroleerde, vergelijkende studie bij 9.193 hypertensieve patiënten van 55 tot 80 jaar met ECG-tekenen van linkerventrikelhypertrofie. De patiënten werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg eenmaal per dag of atenolol 50 mg eenmaal per dag. Als de streefbloeddruk (< 140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd en indien nodig werd de dosering van losartan of atenolol daarna verhoogd tot 100 mg eenmaal per dag. Indien nodig werden andere antihypertensiva, met uitzondering van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of bètablokkers toegevoegd om de streefbloeddruk te bereiken.

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

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gemeten aan de daling van de gecombineerde incidentie van cardiovasculaire mortaliteit, CVA en myocardinfarct. De bloeddruk daalde in beide groepen significant tot een vergelijkbaar niveau. De behandeling met losartan resulteerde in een daling van het risico met 13,0% ($p=0,021$, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) bij de patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten, in vergelijking met atenolol. Dat was vooral te danken aan een daling van de incidentie van CVA. De behandeling met losartan verlaagde het risico op CVA met 25% in vergelijking met atenolol ($p=0,001$, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). Er was geen significant verschil in cardiovasculaire mortaliteit en de incidentie van myocardinfarct tussen de behandelingsgroepen.

Ras

In de LIFE-studie vertoonden zwarte patiënten die werden behandeld met losartan, een hoger risico op optreden van het primaire samengestelde eindpunt, d.w.z. een cardiovasculaire complicatie (bv. hartinfarct, cardiovasculaire sterfte) en vooral CVA dan de zwarte patiënten die werden behandeld met atenolol. Daarom zijn de resultaten wat de cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit betreft die met losartan werden bereikt in de LIFE-studie in vergelijking met atenolol, niet van toepassing op zwarte patiënten met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie.

RENAAL-studie

De RENAAL-studie (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor

Antagonist Losartan) was een gecontroleerde klinische studie die wereldwijd is uitgevoerd bij 1513 patiënten met type 2-diabetes met proteïnurie, met of zonder hypertensie. Er werden 751 patiënten behandeld met losartan. De doelstelling van de studie was aantonen dat het nierbeschermende effect van kaliumlosartan niet louter toe te schrijven is aan een verlaging van de bloeddruk.

Patiënten met proteïnurie en een serumcreatinine van 1,3 - 3,0 mg/dl werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg eenmaal per dag, een dosering die indien nodig werd verhoogd om een bloeddrukrespons te verkrijgen, of een placebo bovenop een conventionele bloeddrukverlagende behandeling met uitsluiting van ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

De onderzoekers kregen de opdracht om de studiemedicatie indien nodig te verhogen tot 100 mg per dag. 72 % van de patiënten nam de dagdosering van 100 mg in gedurende het grootste gedeelte van de tijd. Andere antihypertensiva (diuretica, calciumantagonisten, alfa- en bètareceptorblokkers en ook centraal werkende antihypertensiva) waren toegestaan als supplementaire behandeling, afhankelijk van de noodzaak in beide groepen. De patiënten werden gedurende max. 4,6 jaar gevolgd (gemiddeld 3,4 jaar).

Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van verdubbeling van het serumcreatinine, terminale nierinsufficiëntie (noodzaak van dialyse of transplantatie) of overlijden.

De resultaten waren dat de behandeling met losartan (327 evenementen) het aantal patiënten dat het primaire samengestelde eindpunt bereikte, verlaagde met 16,1% ($p = 0,022$) in vergelijking met de placebo (359 evenementen). De volgende individuele en gecombineerde componenten van het primaire eindpunt waren significant lager in de losartangroep: daling van het risico op verdubbeling van het serumcreatinine met 25,3% ($p = 0,006$); daling van het risico op terminaal nierfalen met 28,6% ($p = 0,002$); daling van het risico op terminaal nierfalen of overlijden met 19,9% ($p = 0,009$); daling van het risico op verdubbeling van het serumcreatinine of terminaal nierfalen met 21,0% ($p = 0,01$).

Er was geen significant verschil in de totale mortaliteit tussen de twee behandelingsgroepen. In deze studie werd losartan doorgaans goed verdragen, zoals blijkt uit het feit dat het aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens bijwerkingen vergelijkbaar was met dat van de placebogroep.

HEAAL-studie

De HEAAL-studie (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) was een wereldwijd uitgevoerde, gecontroleerde klinische studie met 3834 patiënten in de leeftijd van 18 tot 98 jaar met hartfalen (NYHA-klasse II-IV), die een behandeling met ACE-remmers niet verdroegen. De patiënten werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg eenmaal per dag of losartan 150 mg, met op de achtergrond een conventionele behandeling zonder ACE-remmers.

De patiënten werden ruim 4 jaar gevolgd (mediane duur 4,7 jaar). Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van alle oorzaken van overlijden of ziekenhuisopname wegens hartfalen.

De resultaten toonden aan dat behandeling met 150 mg losartan (828 voorvallen) in vergelijking met 50 mg losartan (889 voorvallen) resulteerde in een risicoreductie van 10,1% ($p=0,027$ 95% betrouwbaarheidsinterval 0,82-0,99) bij het aantal patiënten dat het primaire samengestelde eindpunt bereikte. Dit was met name toe te schrijven aan een daling van de incidentie van

ziekenhuisopname wegens hartfalen. Behandeling met 150 mg losartan verminderde het risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen met 13,5% in vergelijking met 50 mg losartan ($p=0,025$ 95% betrouwbaarheidsinterval 0,76-0,98). Het aantal gevallen van overlijden ongeacht de oorzaak verschilden in de beide behandelingsgroepen niet significant. Nierinsufficiëntie, hypotensie en hyperkaliëmie kwamen vaker voor in de groep die 150 mg kreeg dan in de groep die 50 mg kreeg, maar deze bijwerkingen leidden niet tot een significant hoger aantal stopzettingen van de behandeling in de 150 mg-groep.

ELITE-I- en ELITE-II-studies

In de ELITE-studie die gedurende 48 weken werd uitgevoerd bij 722 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV), is geen verschil in het primaire eindpunt (verandering van de nierfunctie op lange termijn) waargenomen tussen de patiënten die werden behandeld met losartan en de patiënten die werden behandeld met captopril. In de ELITE-studie werd een lagere mortaliteit waargenomen met losartan dan met captopril, maar die observatie werd niet bevestigd in de daaropvolgende ELITE-II-studie, die hieronder wordt beschreven.

In de ELITE-II-studie werd losartan 50 mg eenmaal per dag (startdosering 12,5 mg, verhoogd tot 25 mg en daarna tot 50 mg eenmaal per dag) vergeleken met captopril 50 mg driemaal per dag (startdosering 12,5 mg, verhoogd tot 25 mg en daarna tot 50 mg driemaal per dag). Het primaire eindpunt van deze prospectieve studie was de totale mortaliteit.

In deze studie werden 3152 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) gedurende bijna twee jaar gevolgd (mediaan: 1,5 jaar) om na te gaan of losartan de totale mortaliteit sterker verlaagt dan captopril. Er werd geen statistisch significant verschil in de totale mortaliteit, het primaire eindpunt, waargenomen tussen losartan en captopril.

In beide vergelijkende (niet placebogecontroleerde) klinische studies bij patiënten met hartfalen was de tolerantie van losartan beter dan die van captopril, te oordelen naar het significant lagere aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens bijwerkingen, en een significant lagere frequentie van hoesten.

In de ELITE II-studie werd een hogere mortaliteit waargenomen in de kleine subgroep (22% van alle patiënten met hartfalen) die in het begin van de studie bètablokkers innamen.

Pediatrische patiënten

Pediatrische hypertensie

Het bloeddrukverlagende effect van losartan werd aangetoond in een klinische studie bij 177 kinderen van 6 tot 16 jaar met een lichaamsgewicht > 20 kg en een glomerulusfiltratiesnelheid > 30 ml/min/1,73 m² die aan hypertensie leden. De patiënten die > 20 kg tot < 50 kg wogen, kregen 2,5, 25 of 50 mg losartan per dag en de patiënten die > 50 kg wogen, kregen 5, 50 of 100 mg losartan per dag. Na drie weken resulteerde de toediening van losartan eenmaal per dag in een dosisafhankelijke daling van de dalbloeddruk.

De respons correleerde over het algemeen met de dosering. De dosis-responsrelatie werd zeer duidelijk in de groep met de lage dosering in vergelijking met de groep met de gemiddelde dosering (periode I: - 6,2 mmHg vs. - 11,65 mmHg), maar verminderde bij vergelijking van de groep met de gemiddelde dosering met de groep met de hoge dosering (periode I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). De laagste onderzochte doseringen, 2,5 mg en 5 mg, die overeenstemden met een gemiddelde dagdosering van 0,07 mg/kg, bleken geen consistente antihypertensieve doeltreffendheid te bieden.

Die resultaten werden bevestigd tijdens periode II van de studie, waarin de patiënten na drie weken behandeling werden gerandomiseerd naar voortzetting van losartan of een placebo. Het verschil in stijging van de bloeddruk in vergelijking met de placebo was het grootst in de groep met de gemiddelde dosering (6,70 mm Hg gemiddelde dosering vs. 5,38 mmHg hoge dosering). De stijging van de diastolische dalbloeddruk was dezelfde bij de patiënten die de placebo kregen, als bij de patiënten die verder losartan in de laagste dosering kregen in elke groep. Dat wees er opnieuw op dat de laagste dosering in elke groep geen significant antihypertensief effect had.

De langetermijneffecten van losartan op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling werden niet onderzocht. De doeltreffendheid van een antihypertensieve behandeling met losartan bij kinderen om de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op lange termijn te verlagen werd niet aangetoond.

Het effect van losartan op proteïnurie werd beoordeeld bij hypertensieve (N=60) en normotensieve (N=246) kinderen met proteïnurie in een placebo- en actief gecontroleerde (amlodipine) klinische studie van 12 weken (amlodipine). Proteïnurie werd gedefinieerd als een verhouding urinaire eiwit/creatinine van $\geq 0,3$. De hypertensieve patiënten (leeftijd 6 tot 18 jaar) werden gerandomiseerd naar losartan (n=30) of amlodipine (n=30). De normotensieve patiënten (leeftijd 1 tot 18 jaar) werden gerandomiseerd naar losartan (n=122) of placebo (n=124). Losartan werd gegeven in doses van 0,7 mg/kg tot 1,4 mg/kg (tot een maximale dosis van 100 mg per dag). Amlodipine werd gegeven in doses van 0,05 mg/kg tot 0,2 mg/kg (tot een maximale dosis van 5 mg per dag).

In het algemeen vertoonden patiënten die losartan kregen na 12 weken behandeling een statistisch significante daling van de proteïnurie ten opzichte van de beginwaarde van 36% versus 1% stijging in de placebo-/amlodipinegroep ($p \leq 0,001$). Hypertensieve patiënten die losartan kregen, vertoonden een daling van de proteïnurie ten opzichte van de beginwaarde van -41,5% (95% BI -29,9; -51,1) versus +2,4% (95% BI -22,2; 14,1) in de amlodipinegroep. De daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk was groter in de losartangroep (-5,5/-3,8 mmHg) dan in de amlodipinegroep (-0,1/+0,8 mm Hg). Bij normotensieve kinderen werd een lichte daling van de bloeddruk waargenomen in de losartangroep (-3,7/-3,4 mm Hg) in vergelijking met placebo. Er werd geen significante correlatie opgemerkt tussen de daling van de proteïnurie en de bloeddruk, maar het is mogelijk dat de daling van de bloeddruk deels verantwoordelijk was voor de daling van de proteïnurie in de groep die met losartan behandeld werd.

De langetermijneffecten van losartan bij kinderen met proteïnurie werden onderzocht tot maximaal 3 jaar in de open veiligheidsextensiefase van diezelfde studie, waaraan alle patiënten die de basisstudie van 12 weken voltooid hadden, konden deelnemen. In totaal werden 268 patiënten opgenomen in de open extensiefase en opnieuw gerandomiseerd naar losartan (N=134) of enalapril (N=134) en 109 patiënten hadden een follow-up van ≥ 3 jaar (vooraf gespecificeerd afkappunt van >100 patiënten die 3 jaar follow-up voltooid hadden in de extensieperiode). Het doseringsbereik van losartan en enalapril, dat naar inzicht van de onderzoeker werd toegediend, bedroeg respectievelijk 0,30 tot 4,42 mg/kg/dag en 0,02 tot 1,13 mg/kg/dag. De maximale dagdoses van 50 mg voor <50 kg lichaamsgewicht en 100 mg voor >50 kg werden bij de meeste patiënten niet overschreden tijdens de extensiefase van de studie.

Samengevat tonen de resultaten van de veiligheidsextensie aan dat losartan goed werd verdragen en tot aanhoudende verlagingen van de proteïnurie leidde zonder waarneembare verandering van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) gedurende 3 jaar. Bij normotensieve

patiënten (n=205) had enalapril een numeriek groter effect dan losartan op de proteïnurie (-33,0% (95%BI -47,2;-15,0) versus -16,6% (95%BI -34,9; 6,8)) en op de GFR (9,4 (95%BI 0,4; 18,4) versus -4,0 (95%BI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²). Bij hypertensieve patiënten (n=49), had losartan een numeriek groter effect op de proteïnurie (-44,5% (95%BI -64,8; -12,4) versus -39,5% (95%BI -62,5; -2,2)) en de GFR (18,9 (95%BI 5,2; 32,5) versus -13,4 (95%BI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73m².

Er werd een open, dosisbepalende klinische studie uitgevoerd om de veiligheid en de doeltreffendheid van losartan te onderzoeken bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar met hypertensie. In totaal werden 101 patiënten gerandomiseerd naar één van de drie verschillende startdoses van open-label losartan: een lage dosis van 0,1 mg/kg/dag (N=33), een matig hoge dosis van 0,3 mg/kg/dag (N=34), of een hoge dosis van 0,7 mg/kg/dag (N=34). Er waren 27 zuigelingen bij, die gedefinieerd werden als kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 23 maanden. De studiemedicatie werd tot het volgende dosisoniveau verhoogd na 3, 6, en 9 weken bij patiënten die de streefwaarde voor de bloeddruk niet hadden bereikt en nog niet de maximale dosis (1,4 mg/kg/dag, maximaal 100 mg/dag) losartan kregen.

Van de 99 patiënten die met de studiemedicatie behandeld werden, gingen 90 (90,9%) patiënten door naar de extensiestudie met follow-upbezoeken om de 3 maanden. De gemiddelde duur van de behandeling was 264 dagen.

Samenvattend was de gemiddelde daling van de bloeddruk ten opzichte van de beginwaarde vergelijkbaar in alle behandelingsgroepen (de verandering van de SBD ten opzichte van de beginwaarde tot week 3 was respectievelijk -7,3, -7,6, en -6,7 mmHg in de groepen met de lage, matig hoge en hoge dosis; de daling van de DBD ten opzichte van de beginwaarde tot week 3 was respectievelijk -8,2, -5,1, en -6,7 mmHg in de groepen met een lage, matig hoge en hoge dosis; er was echter geen statistisch significant dosisafhankelijk effect op de respons voor de SBD en DBD.

Losartan werd ook in een hoge dosering van 1,4 mg/kg in het algemeen goed verdragen door hypertensieve kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar na 12 weken behandeling. Het totale veiligheidsprofiel bleek in alle behandelingsgroepen vergelijkbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en ondergaat het een eerstepassagemetabolisme met vorming van een actieve carboxylzuurmetaboliet en andere inactieve metabolieten. De systemische biologische beschikbaarheid van losartan tabletten is ongeveer 33%. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet worden bereikt in respectievelijk 1 uur en 3-4 uur.

Distributie

Zowel losartan als zijn actieve metaboliet zijn $\geq 99\%$ gebonden aan plasmaproteïnen, vooral albumine. Het distributievolume van losartan is 34 liter.

Biotransformatie

Ongeveer 14% van een intraveneus of per os toegediende dosis van losartan wordt omgezet in zijn actieve metaboliet. Na orale en intraveneuze toediening van met ¹⁴C gemerkt kaliumlosartan wordt de circulerende plasmaradioactiviteit vooral toegeschreven aan losartan en zijn actieve metaboliet. Minimale conversie van losartan tot zijn actieve metaboliet werd gezien bij ongeveer

één percent van de onderzochte individuen.

Naast de actieve metaboliet worden er ook inactieve metabolieten gevormd.

Eliminatie

De plasmaklaring van losartan en zijn actieve metaboliet is respectievelijk ongeveer 600 ml/min en 50 ml/min. De renale klaring van losartan en zijn actieve metaboliet is respectievelijk ongeveer 74 ml/min en 26 ml/min. Als losartan per os wordt toegediend, wordt ongeveer 4% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden en ongeveer 6% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als actieve metaboliet. De farmacokinetiek van losartan en zijn actieve metaboliet is lineair met orale doses van kaliumlosartan tot 200 mg.

Na orale toediening dalen de plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet poly-exponentieel met een terminale halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 2 uur en 6-9 uur. Bij toediening eenmaal per dag met 100 mg hoopt noch losartan noch zijn actieve metaboliet zich in significante mate op in het plasma.

Zowel biliaire als urinaire excretie draagt bij tot de eliminatie van losartan en zijn metabolieten. Na een orale dosis/intraveneuze toediening van met ¹⁴C gemerkt losartan bij de mens wordt ongeveer 35%/43% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 58%/50% in de feces.

Kenmerken bij patiënten

Bij oudere hypertensieve patiënten verschillen de plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet niet essentieel van de concentraties die worden gevonden bij jonge hypertensieve patiënten.

Bij vrouwelijke hypertensieve patiënten waren de plasmaconcentraties van losartan tot tweemaal zo hoog als bij mannelijke hypertensieve patiënten, terwijl er geen verschil was in de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet tussen mannen en vrouwen.

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

De plasmaconcentraties van losartan veranderen niet bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan 10 ml/min. In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie is de AUC van losartan ongeveer tweemaal hoger bij hemodialysepatiënten.

De plasmaconcentraties van de actieve metaboliet veranderen niet bij patiënten met nierinsufficiëntie of hemodialysepatiënten.

Noch losartan noch de actieve metaboliet kan worden verwijderd met hemodialyse.

Farmacokinetiek bij pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van losartan werd onderzocht bij 50 pediatrische patiënten > 1 maand tot < 16 jaar met hypertensie na toediening van ongeveer 0,54 tot 0,77 mg losartan/kg per os eenmaal per dag (gemiddelde doseringen).

De resultaten waren dat losartan in alle leeftijdsgroepen wordt omgezet in de actieve metaboliet. De farmacokinetische parameters van losartan na orale toediening waren grosso modo vergelijkbaar bij zuigelingen en peuters, kleuters, schoolgaande kinderen en adolescenten. De farmacokinetische parameters van de metaboliet verschilden in sterkere mate tussen de

leeftijdsgroepen. Bij vergelijking van kleuters en adolescenten werden die verschillen statistisch significant. De blootstelling bij zuigelingen/peuters was verhoudingsgewijs hoog.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van algemene farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Bij onderzoek van de toxiciteit bij herhaalde dosering veroorzaakte toediening van losartan een daling van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), een stijging van het ureum in het serum en af en toe een stijging van het serumcreatinine, een daling van het gewicht van het hart (zonder histologisch correlaat) en gastro-intestinale veranderingen (slijmvliesletsels, ulcera, erosies, bloedingen). Zoals andere stoffen die rechtstreeks invloed uitoefenen op het renine-angiotensinesysteem, heeft losartan nadelige effecten op de late foetale ontwikkeling, met foetale sterfte en misvormingen als gevolg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Losartan Viatrix 25 mg, 50 mg, 100 mg filmomhulde tabletten

Kern:

Lactosemonohydraat

Gepregelatiniseerd maiszetmeel

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose

Titaandioxide E171

Losartan Viatrix 12,5 mg filmomhulde tabletten

Kern:

Lactosemonohydraat

Gepregelatiniseerd maiszetmeel

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose

Titaandioxide E171

Briljantblauw FCF Aluminium Lake E 133

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Aluminium-PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen:

5 jaar

HDPE-flessen:

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium- PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen:

Verpakkingen met 7, 10, 14, 20, 21, 28, 28 (kalenderverpakking), 30, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (kalenderverpakking), 100, 210, 250, 280, 500 tabletten.

HDPE-flessen:

Verpakkingen met 100 & 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Losartan Viatrix 12,5 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE316206
Losartan Viatrix 12,5 mg filmomhulde tabletten (HDPE-fles): BE386023
Losartan Viatrix 25 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE316215
Losartan Viatrix 25 mg filmomhulde tabletten (HDPE-fles): BE386032
Losartan Viatrix 50 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE316224
Losartan Viatrix 50 mg filmomhulde tabletten (HDPE-fles): BE386041
Losartan Viatrix 100 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE316233
Losartan Viatrix 100 mg filmomhulde tabletten (HDPE-fles): BE386057

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 april 2008

Datum van laatste verlenging: 06 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2025