

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Losartan Sandoz 50 mg filmomhulde tabletten

Losartan Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg kaliumlosartan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 2,05 mg lactose.

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg kaliumlosartan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 3,42 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*50 mg filmomhulde tablet:*

Witte, ovale filmomhulde tablet met een breukstreep aan beide kanten en gegraveerd met een “3” aan één kant.

De filmomhulde tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

*100 mg filmomhulde tablet:*

Witte, langwerpige filmomhulde tablet met drie breukstrepen aan beide kanten en gegraveerd met een “5” aan één kant.

De filmomhulde tablet kan worden verdeeld in vier gelijke delen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen en adolescenten van 6 - 18 jaar oud.
- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2-diabetes mellitus met proteïnurie  $\geq 0,5$  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 behandeling met remmers van het angiotensineconverterende enzym (ACE) ongeschikt wordt geacht op grond van een onverenigbaarheid, *met name hoest* of contra-indicatie. Patiënten met hartfalen die met een ACE-remmer gestabiliseerd zijn, moeten niet naar losartan worden overgezet. De patiënten moeten een

linkerventrieklejectiefractie  $\leq 40\%$  hebben en moeten klinisch stabiel zijn en een erkende behandeling voor chronisch hartfalen krijgen.

- 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 1 dd. 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 1 dd '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 $\geq 0,5$ 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 (bijvoorbeeld 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 hypoglycemicum (bijv. sulfonyleureumderivaten, glitazonen en glucosidaseremmers).

#### Hartfalen

De gebruikelijke aanvangsdosis van losartan bij patiënten met hartfalen is 12,5 mg 1 dd. De dosering moet doorgaans 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 maximumdosering van 150 mg eenmaal per dag) voor zover de patiënt dat verdraagt.

Losartan Sandoz is niet beschikbaar in België in orale vorm met 12,5 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.

#### *Speciale populaties*

#### Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie

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

#### 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).

#### Pediatische patiënten

##### 6 maanden – jonger dan 6 jaar

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

##### 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 dosis moet worden aangepast op basis van 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 hoger dan 100 mg) per dag zijn niet onderzocht bij pediatische patiënten.

Losartan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat er maar beperkte gegevens zijn in deze patiëntengroepen.

Het wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulusfiltratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, omdat er geen gegevens voorhanden zijn (zie ook rubriek 4.4).

Losartan wordt evenmin aanbevolen bij kinderen met leverinsufficiëntie (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 Sandoz moet worden ingeslikt met een glas water.

Losartan Sandoz mag worden toegediend met of zonder voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubrieken 4.4 en 6.1).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Het concomitante gebruik van losartan met producten die aliskiren bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of verminderde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (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 (zwellings van het gezicht, lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8)

##### Intestinaal angio-oedeem

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

##### Hypotensie en 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 van 6 tot 18 jaar.

##### 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 en zoutvervangers met kalium wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

##### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met 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 leverstoornis (zie rubriek 4.2).

##### Nierinsufficiëntie

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 nierstoornis

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, omdat hier geen gegevens over 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.

### Primaire hyperaldosteronisme

Patiënten met primaire 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 vasodilatoren moet in het bijzonder voorzichtigheid worden betracht bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

### Speciale waarschuwing betreffende hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### Zwangerschap

Tijdens zwangerschap moet losartan niet 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 angiotensineantagonisten de bloeddruk bij negroïde mensen kennelijk minder effectief dan bij nietnegroïde mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

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

Er zijn bewijzen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie of verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) verhoogt. De dubbele blokkade of RAAS door het gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren is daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Indien de dubbele blokkadetherapie als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd, mag ze enkel worden toegepast onder toezicht door een geneesheer-specialist en blijven frequente nauwgezette controles van de nierfunctie, de elektrolyten en de bloeddruk eveneens noodzakelijk.

**ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet concomitant worden toegediend aan patiënten met diabetische nefropathie.**

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Losartan wordt voornamelijk door cytochroom-P450 (CYP) 2C9 omgezet in de actieve carboxylzuurmetaboliet. In een klinische studie 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, triamteren, spironolacton) of die het kalium kunnen verhogen (b.v. 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.

Klinische studie gegevens hebben aangetoond dat de dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) doorheen het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren gelinkt wordt aan het vaker optreden van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkele RAAS-agens (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Gebruik van AIIRAs wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Gebruik van AIIRAs 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 teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een geringe verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met Angiotensine II-receptorremmers (AIIRAs) kan er voor deze geneesmiddelenklasse een soortgelijk risico bestaan. Tenzij voortzetting van de angiotensinereceptorblokkerende therapie essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden overgezet worden naar alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik bij de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met AIIRAs direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat behandeling met AIIRAs tijdens het tweede en derde trimester bij mensen fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaken (zie ook rubriek 5.3).

Mocht er tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan AIIRAs hebben plaatsgevonden, wordt echo-onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

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

##### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Losartan Sandoz tijdens het geven van borstvoeding, wordt Losartan Sandoz niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op het vermogen om auto te rijden en 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 werd in klinische studies als volgt geëvalueerd:

- In een gecontroleerde klinische studie bij > 3.000 volwassen patiënten van 18 jaar of ouder met essentiële hypertensie
- In een gecontroleerde klinische studie bij 177 hypertensieve pediatrie patiënten van 6 tot 16 jaar.
- In een gecontroleerde klinische studie bij > 9.000 patiënten met hypertensie van 55 tot 80 jaar met linkerventrikelhypertrofie (zie LIFE-studie, rubriek 5.1).
- In gecontroleerde klinische studies bij > 7.700 volwassen patiënten met chronisch hartfalen (zie studies ELITE I, ELITE II en HEAAL, rubriek 5.1).
- In een gecontroleerde klinische studie bij > 1.500 type 2-diabetespatiënten van 31 jaar of ouder met 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 ( $\geq 10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1. De frequentie van bijwerkingen die werden waargenomen in placebogecontroleerde klinische studies en in de postmarketingbewaking**

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen volgens de indicatie				Andere Post-marketing ervaring
	Hypertensie	Hypertensieve patiënten met linkerventrikelhypertrofie	Chronisch hartfalen	Hypertensie en type 2-diabetes met nierziekte	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>					
anemie			vaak		niet bekend
trombocytopenie					niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>					
overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties, angio-oedeem <sup>1</sup> en vasculitis <sup>2</sup>					zelden
<b>Psychische stoornissen</b>					
depressie					niet bekend
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>					
duizeligheid	vaak	vaak	vaak	vaak	
slaperigheid	soms				
hoofdpijn	soms		soms		
slaapstoornissen	soms				
paresthesie			zelden		
migraine					niet bekend
dysgeusie					niet bekend
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>					
vertigo	vaak	vaak			
oorsuizen					niet bekend
<b>Hartaandoeningen</b>					
hartkloppingen	soms				
angina pectoris	soms				
syncope			zelden		
atriumfibrillatie			zelden		
cerebrovasculair accident			zelden		
<b>Bloedvataandoeningen</b>					

(orthostatische) hypotensie (met inbegrip van dosisgebonden orthostatische effecten) <sup>3</sup>	soms		vaak	vaak	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>					
dyspneu			soms		
hoest			soms		niet bekend
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>					
buikpijn	soms				
obstipatie	soms				
diarree			soms		niet bekend
nausea			soms		
braken			soms		
intestinaal angio-oedeem					zelden
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					
pancreatitis					niet bekend
hepatitis					zelden
leverfunctiestoornissen					niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>					
urticaria			soms		niet bekend
jeuk			soms		niet bekend
rash	soms		soms		niet bekend
fotosensitiviteit					niet bekend
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>					
spierpijn					niet bekend
gewrichtspijn					niet bekend
rabdomyolyse					niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>					
nierinsufficiëntie			vaak		
nierfalen			vaak		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>					
erectiestoornissen/impotentie					niet bekend
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>					
asthenie	soms	vaak	soms	vaak	
vermoeidheid	soms	vaak	soms	vaak	
oedeem	soms				
malaise					niet bekend
<b>Onderzoeken</b>					
hyperkaliëmie	vaak		soms <sup>4</sup>	vaak <sup>5</sup>	
verhoogd alanineaminotransferase (ALT) <sup>6</sup>	zelden				
stijging van de serumspiegels van ureum, creatinine en kalium			vaak		
hyponatriëmie					niet bekend
hypoglykemie				vaak	

<sup>1</sup> Met inbegrip van zwelling van de larynx, de glottis, het gezicht, de lippen, de farynx en/of de tong (met daardoor obstructie van de luchtwegen); sommige van die patiënten hadden in het verleden angio-oedeem ontwikkeld bij toediening van andere geneesmiddelen waaronder ACE-remmers.

<sup>2</sup> Met inbegrip van henocho-schönleinpurpura

<sup>3</sup> Vooral bij patiënten met intravasculaire depletie, bijv. patiënten met ernstig hartfalen of patiënten die worden behandeld met diuretica in hoge dosering

<sup>4</sup> Vaak bij patiënten die 150 mg losartan kregen in plaats van 50 mg

<sup>5</sup> In een klinische studie uitgevoerd bij type 2-diabetespatiënten met nefropathie ontwikkelde 9,9% van de patiënten die werden behandeld met losartan tabletten, een hyperkaliëmie > 5,5 mmol/l tegen 3,4% van de patiënten die werden behandeld met de placebo

<sup>6</sup> Verdween gewoonlijk na stopzetting

De volgende aanvullende bijwerkingen zijn vaker opgetreden bij patiënten die losartan kregen, dan in de placebogroep (frequenties niet bekend): rugpijn, urineweginfectie en griepachtige symptomen

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

Als gevolg van remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn veranderingen van de nierfunctie waaronder 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 pediatrische patiënten blijkt vergelijkbaar te zijn met dat bij volwassen patiënten. De gegevens in de pediatrische 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](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## 4.9 Overdosering

*Verschijnselen van intoxicatie*

Er zijn beperkte gegevens over overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke gevolgen van overdosering zijn hypotensie en tachycardie. Bradycardie kan optreden door parasymphatische (vagale) stimulering.

*Behandeling van intoxicatie*

Als er symptomatische hypotensie zou optreden, moet een ondersteunende behandeling worden gestart. 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 niet door hemodialyse worden verwijderd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: middelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, angiotensine II-antagonisten

ATC-code: C09CA01

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Losartan is een synthetische orale angiotensine II-receptor (type AT<sub>1</sub>)-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<sub>1</sub>-receptor, die in vele weefsels wordt aangetroffen (bijv. vasculaire gladde spieren, de bijniere, de nieren en het hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, waaronder

vasoconstrictie en de afgifte van aldosteron. Ook stimuleert angiotensine II de proliferatie van gladde spiercellen.

Losartan blokkeert selectief de AT<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-receptor dan voor de AT<sub>2</sub>-receptor. Op basis van gewicht is de actieve metaboliet 10 tot 40 maal actiever dan losartan.

### 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, tripelblind, met actieve stof gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie.

Patiënten werden willekeurig toegewezen aan losartan 50 mg 1 dd of atenolol 50 mg 1 dd. Als de streefbloeddruk (< 140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd; zo nodig werd de dosis losartan of atenolol dan nog verhoogd naar 100 mg 1 dd. 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 (b.v. 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 the 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 1 dd, 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 het studiegeneesmiddel 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 HEAAL-studie (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan study) was een gecontroleerde klinische studie die over de hele wereld werd uitgevoerd bij 3.834 patiënten van 18 tot 98 jaar met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) die een behandeling met ACE-remmers niet konden verdragen. De patiënten werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg eenmaal per dag of losartan 150 mg samen met een conventionele behandeling met uitsluiting van ACE-remmers.

De patiënten werden gedurende meer dan 4 jaar gevolgd (mediane follow-up 4,7 jaar). Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van totale mortaliteit en ziekenhuisopname wegens hartfalen.

De resultaten waren dat het aantal patiënten dat het primaire samengestelde eindpunt bereikte, lager was met 150 mg losartan (828 evenementen) dan met 50 mg losartan (889 evenementen), een daling van het risico met 10,1% ( $p = 0,027$ , 95% betrouwbaarheidsinterval 0,82-0,99). Dat was hoofdzakelijk toe te schrijven aan een daling van de incidentie van ziekenhuisopname wegens hartfalen. Een behandeling met 150 mg losartan verlaagde het risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen met 13,5% in vergelijking met losartan 50 mg ( $p = 0,025$ , 95% betrouwbaarheidsinterval 0,76-0,98). Er was geen significant verschil in de totale mortaliteit tussen de behandelingsgroepen. Nierinsufficiëntie, hypotensie en hyperkaliëmie zijn vaker opgetreden in de 150 mg-groep dan in de 50 mg-groep, maar die bijwerkingen hebben niet geleid 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), werd geen verschil in het primaire eindpunt (verandering van de nierfunctie op lange termijn) waargenomen tussen de patiënten die met losartan werden behandeld, en de patiënten die met captopril werden behandeld. In de ELITE I-studie was de mortaliteit lager met losartan dan met captopril, maar dat werd in de daaropvolgende ELITE II-studie, die hieronder wordt beschreven, niet bevestigd.

In de ELITE II-studie werd losartan 50 mg 1 dd (aanvangsdosis 12,5 mg, getitreerd naar 25 mg, dan 50 mg 1 dd) vergeleken met captopril 50 mg 3 dd (aanvangsdosis 12,5 mg, getitreerd naar 25 mg, en dan 50 mg 3 dd). 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-aldosteronesysteem (RAAS)

Twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alleen en in combinatie met Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hebben het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker bestudeerd.

ONTARGET was een studie uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of diabetes mellitus type 2, die gepaard gingen met bewijzen van schade aan de eindorganen. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

Deze studies lieten geen significant voordelige werking zien op de nieren en/of het cardiovasculaire resultaat en de mortaliteit, maar er werd wel een verhoogd risico op hyperkaliëmie, op acute nierproblemen en/of op hypotensie vastgesteld. Gezien de gelijkaardige farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten eveneens relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen daarom niet concomitant worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial bij Diabetes Type 2 Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie bedoeld om na te gaan of het voordelen had om aliskiren toe te voegen aan een standaardtherapie van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een chronische nieraandoening, een cardiovasculaire aandoening of beide. De studie werd vroegtijdig stopgezet omwille van het verhoogde risico op bijwerkingen. Er werden numeriek zowel meer cardiovasculaire overlijdens als beroertes vastgesteld in de aliskirengroep vergeleken met de placebogroep en bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) werden vaker gerapporteerd in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

### Pediatrische patiënten

#### Pediatrische hypertensie

Het antihypertensieve effect van losartan 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/1,73m<sup>2</sup>. 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 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-actierelatie 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  $\geq 0,3$ . 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 werden onderzocht gedurende tot 3 jaar in de open veiligheidsextensiefase van diezelfde studie, waarin alle patiënten die de basisstudie van 12 weken hadden afgewerkt, werden uitgenodigd om deel te nemen. In het totaal werden 268 patiënten opgenomen in de open extensiefase en die patiënten werden opnieuw gerandomiseerd naar losartan (n = 134) of enalapril (n = 134). 109 patiënten werden  $\geq 3$  jaar gevolgd (vooraf gespecificeerd eindpunt  $\geq 100$  patiënten die gedurende 3 jaar werden gevolgd tijdens de extensieperiode). De dosering werd bepaald door de onderzoeker. De dosering van losartan bedroeg 0,30 tot 4,42 mg/kg/dag en die van enalapril 0,02 tot 1,13 mg/kg/dag. De maximumdagdosering van 50 mg in geval van een lichaamsgewicht  $< 50$  kg en 100 mg indien  $> 50$  kg werd bij de meeste patiënten tijdens de extensiefase van de studie niet overschreden.

Samengevat toonden de resultaten van de veiligheidsextensie aan dat losartan goed werd verdragen en de proteïnurie blijvend verlaagde zonder duidelijke verandering van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) over een periode van 3 jaar. Bij patiënten met een normale bloeddruk (N = 205) had enalapril een numeriek sterker effect op de proteïnurie (-33,0% (95% BI -47,2; -15,0) vs. -16,6% (95% BI -34,9; 6,8)) en de GFR (9,4 (95% BI 0,4; 18,4) vs. -4,0 (95% BI -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dan losartan. Bij patiënten met hypertensie (n = 49) had losartan een numeriek sterker effect op de proteïnurie (-44,5% (95% BI -64,8; -12,4) vs. -39,5% (95% BI -62,5; -2,2)) en de GFR (18,9 (95% BI 5,2; 32,5) vs. -13,4 (95% BI -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Een open-label, klinische dosisbereikstudie werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van losartan bij kinderen van 6 maanden tot 6 jaar met hypertensie te onderzoeken. In totaal werden 101 patiënten gerandomiseerd naar een van drie verschillende aanvangsdoses van open-label losartan: een lage dosis van 0,1 mg/kg/dag (n=33), een gemiddelde dosis 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 zuigelingen 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-upbezoeken. 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 respectievelijk de lage, gemiddelde en hoge doseringsgroepen; de verlaging t.o.v. baseline tot week 3 in DBP was -8,2, -5,1 en -6,7 mmHg voor respectievelijk de lage, gemiddelde 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 carboxylzuurmetabooliet en andere inactieve metaboolieten gevormd worden. De biologische beschikbaarheid van losartan is ongeveer 33 %. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metabooliet worden na 1 uur resp. 3-4 uur bereikt.

### Verdeling

Zowel losartan als de actieve metabooliet 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 metabooliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van <sup>14</sup>C-gelabeld losartan wordt circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en de actieve metabooliet toegeschreven. Bij ongeveer één percent van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in de actieve metabooliet minimaal.

Naast de actieve metabooliet worden er ook inactieve metaboolieten gevormd.

### Eliminatie

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

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties van losartan en de actieve metabooliet 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 metabooliet in het plasma.

Losartan en zijn metaboolieten worden zowel met de gal als met de urine uitgescheiden. Na een orale dosis/intraveneuze toediening van <sup>14</sup>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 losartan en actieve metaboliet niet significant anders dan die welke zijn gezien bij jonge hypertensiepatiënten.

Bij vrouwelijke hypertensiepatiënten was de plasmaconcentratie 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 lichte tot matige, door alcohol geïnduceerde levercirrose waren de plasmaconcentraties losartan en actieve metaboliet na orale toediening 5 respectievelijk 1,7 maal hoger dan bij jonge mannelijke vrijwilligers (zie rubriek 4.2 en 4.4).

De plasmaconcentraties 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 pediatrische patiënten

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 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**

De preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen niet op bijzondere gevaren voor mensen. In onderzoeken naar toxiciteit van herhaalde doses gaf toediening van losartan een verlaging van de parameters voor de rode bloedcellen (erythrocyten, 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 zoals met andere stoffen die een direct effect uitoefenen op het renine-angiotensinesysteem, werd aangetoond dat losartan bijwerkingen heeft op de late foetale ontwikkeling met foetale dood en misvormingen als gevolg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*50 mg en 100 mg filmomhulde tabletten*

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

Povidon K 25

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Filmomhulling:

Lactose (als monohydraat)

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 4000

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

*50 mg en 100 mg filmomhulde tabletten:*

Houdbaarheid na eerste opening:

*HDPE-fles:* 6 maanden

Bewaarcondities na eerste opening van de fles:

Bewaren beneden 25°C.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*50 en 100 mg filmomhulde tabletten:*

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

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

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in ALU/PVC/PVDC blisterverpakking en zitten in een doos of zijn verpakt in een HDPE-fles met een PP-schroefdop.

Blisterverpakkingen: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten

Eenheidsdoses in blisterverpakkingen: 10x5, 14x4 filmomhulde tabletten

Flessen: 250 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

BE330461 (50 mg, blisterverpakking)  
BE330477 (50 mg, fles)  
BE330504 (100 mg, blisterverpakking)  
BE330513 (100 mg, fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/12/2008  
Datum van laatste verlenging: 05/04/2016

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

Goedkeuringsdatum: 03/2025