

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Losartan Teva 50 mg filmomhulde tabletten  
Losartan Teva 100 mg filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan, overeenkomend met 45,8 mg losartan.  
Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan, overeenkomend met 91,6 mg losartan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Sterkte 50 mg: Elke tablet bevat 9,0 mg lactose monohydraat.

Sterkte 100 mg: Elke tablet bevat 18,0 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

50 mg: Witte, ovale, licht gebogen filmomhulde tabletten, met aan de ene zijde van de tablet "50". De andere zijde van de tablet heeft een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

100 mg: Witte, ovale, licht gebogen filmomhulde tabletten, met aan de ene zijde van de tablet "100". De andere zijde van de tablet heeft een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar.
- Behandeling van nieraandoeningen bij volwassen hypertensiepatiënten met type 2-diabetes mellitus met proteïnurie  $\geq 0,5$  g/dag als onderdeel van antihypertensieve therapie (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Behandeling van chronisch hartfalen bij volwassen patiënten, wanneer behandeling met angiotensineconversie-enzym (ACE)-remmers niet geschikt wordt beschouwd omwille van onverenigbaarheid, *met name hoest*, of contra-indicatie. Patiënten met hartfalen die gestabiliseerd werden met een ACE-remmer dienen niet overgeschakeld te worden op losartan. De patiënten dienen een linker ventrikel ejectiefractie  $\leq 40\%$  te hebben en klinisch stabiel zijn en onder behandeling van chronisch hartfalen.

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

#### *Hypertensiepatiënten met type 2-diabetes mellitus 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 Teva 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 hypoglycemica (bijv. sulfonyleureumderivaten, glitazonen en glucosidaseremmers).

#### Hartfalen

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

Losartan Teva is in België niet verkrijgbaar in orale vorm van 12,5 mg of 25 mg. Echter, de 50 mg kan in twee gelijke helften van 25 mg worden verdeeld.

#### Vermindering van het risico op beroerte bij hypertensiepatiënten met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie

De gebruikelijke aanvangsdosering is 50 mg losartan 1 dd. Op geleide van de bloeddrukreactie dient een lage dosis hydrochloorthiazide te worden toegevoegd en/of dient de dosis losartan tot 100 mg 1 dd. te worden verhoogd.

#### *Bijzondere populaties*

##### Gebruik door 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 keer per dag worden overwogen (zie rubriek 4.4).

##### Gebruik door patiënten met een nierfunctiestoornis en patiënten die worden gedialyseerd:

De aanvangsdosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een nierfunctiestoornis en bij patiënten die worden gedialyseerd.

##### Gebruik door patiënten met een leverfunctiestoornis:

Voor patiënten met een voorgeschiedenis van een leverfunctiestoornis moet een lagere dosering worden overwogen. Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom

is losartan gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### Pediatrische patiënten

#### 6 maanden – 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 rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling over dosering worden gedaan.

#### 6 tot 18 jaar

Voor patiënten die tussen de 20 en 50 kg wegen en die tabletten kunnen slikken is de aanbevolen dosering 25 mg 1 dd. In uitzonderlijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 50 mg 1dd. De dosering moet op geleide van de bloeddrukreactie worden aangepast.

Bij patiënten die meer wegen dan 50 kg is de gebruikelijke dosis 50 mg 1 dd. In uitzonderlijke gevallen kan de dosis worden aangepast tot een maximum van 100 mg 1 dd. Dagelijkse doseringen boven 1,4 mg/kg (of boven 100 mg) zijn bij kinderen niet onderzocht. Losartan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 6 jaar oud, omdat de gegevens hierover beperkt zijn.

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 ook rubriek 4.4).

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

### Oudere patiënten

Hoewel bij start van de behandeling van patiënten van 75 jaar of ouder met 25 mg opletendheid vereist is, is aanpassing van de dosering bij ouderen over het algemeen niet nodig.

### Wijze van toediening

Losartan Teva tabletten moeten worden ingenomen met een glas water.

Losartan Teva kan al dan niet met voedsel worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Ernstige leverfunctiestoornis.

Het gelijktijdig gebruik van Losartan Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<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 (zwellen van het gezicht, lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

### Hypotensie en gestoorde elektrolyten/vochthuishouding

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis en bij verhoging van de dosis, kan optreden bij patiënten bij wie sprake is van volume- en/of natriumdepletie door krachtige diuretische therapie, zoutbeperkt dieet, diarree of braken. Deze situatie moet voor toediening van losartan worden gecorrigeerd, of er moet een lagere aanvangsdosis worden toegepast (zie rubriek 4.2). Dit geldt ook voor kinderen van 6 tot 18 jaar oud.

*Verstoorde 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 Teva 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, of andere geneesmiddelen die serumkalium kunnen verhogen (bijv. producten die trimethoprim bevatten), wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

*Leverstoornis:*

Omdat uit farmacokinetische gegevens blijkt dat bij patiënten met cirrose de plasmaconcentratie van losartan significant verhoogd is, moet een lagere dosis worden overwogen bij patiënten met een leverfunctiestoornis in de voorgeschiedenis. Er is geen therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom moet losartan niet worden toegediend aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

*Nierstoornis:*

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-systeem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie gemeld (in het bijzonder bij patiënten bij wie de nierfunctie afhankelijk is van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zoals bij ernstig hartfalen of reeds bestaande nierfunctiestoornis).

Zoals bij andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, zijn verhoging van plasma-ureum en -creatinine ook gemeld bij patiënten met een bilaterale stenose van de arteriae renales of een stenose van de arterie naar één enkele nier; deze veranderingen in de nierfunctie kunnen na stoppen van de therapie verdwijnen. Losartan moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een bilaterale stenose van de arteriae renales of een stenose van de arterie naar één enkele nier.

*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.

*Primair hyperaldosteronisme:*

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op bloeddrukverlagende geneesmiddelen die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt gebruik van losartan niet aanbevolen.

*Coronaire hartaandoeningen en cerebrovasculaire aandoeningen:*

Zoals bij andere bloeddrukverlagende middelen, kan overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen leiden tot een myocardinfarct of beroerte.

*Hartfalen:*

Bij patiënten met hartfalen, met of zonder nierfunctiestoornis, bestaat er – net als bij andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden - een risico op ernstige arteriële hypotensie en (vaak acute) nierfunctiestoornis.

Er is onvoldoende therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met hartfalen dat gepaard gaat met een ernstige nierfunctiestoornis, bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) én bij patiënten met hartfalen en symptomatische levensbedreigende aritmieën. Daarom dient losartan met voorzichtigheid gebruikt te worden bij deze patiëntengroepen. De combinatie van losartan en een bètablokker moet voorzichtig worden toegepast (zie rubriek 5.1).

*Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:*

Zoals bij andere vaatverwijders is uiterste voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- of mitralisstenose of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

*Hulpstoffen:*

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

*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).

*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.

*Overige waarschuwingen en voorzorgen:*

Zoals is waargenomen bij ACE-remmers, verlagen losartan en andere angiotensine antagonist de bloeddruk blijkbaar minder effectief bij negroïde mensen dan bij niet-negroïden, mogelijk doordat bij de negroïde bevolking met hoge bloeddruk vaker lage reninespiegels voorkomen.

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

Andere antihypertensiva kunnen de bloeddrukverlagende werking van losartan versterken. Gelijktijdig gebruik met andere bestanddelen die hypotensie teweegbrengen als een tegenreactie (zoals tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen en amifostine) kan het risico op hypotensie verhogen.

Losartan wordt voornamelijk door cytochroom P450 (CYP) 2C9 omgezet in de actieve carboxylzuurmetaboliet. In een klinische studie veroorzaakte fluconazol (een CYP2C9-remmer) een daling van de hoeveelheid actieve metaboliet van ongeveer 50%. Gelijktijdige toediening van rifampicine (induceerder van metabole enzymen) en losartan leidde tot een daling van 40% in de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Bij gelijktijdige toediening met fluvastatine (een zwakke CYP2C9-remmer) werd geen verschil waargenomen.

Net zoals met andere geneesmiddelen die angiotensine II of zijn effect remmen, kan het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die kalium vasthouden (bv. kaliumsparende diuretica: amiloride, triamteren, spironolacton) of die kaliumspiegels kunnen verhogen (bv. heparine, geneesmiddelen die trimethoprim bevatten), kaliumsupplementen of zoutvervangers die kalium bevatten, leiden tot een verhoogd serumkalium. Comedicatie wordt niet aangeraden.

Reversibele stijging van lithiumspiegels en toxiciteit zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Zeer zeldzame gevallen zijn ook gemeld bij angiotensine II-receptorantagonisten. Gelijktijdige toediening van lithium en losartan moet voorzichtig worden toegepast. Als deze combinatie essentieel blijkt te zijn, wordt controle van de lithiumspiegels tijdens gelijktijdig gebruik aangeraden.

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

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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

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

##### Zwangerschap

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

Er zijn geen eenduidige epidemiologische gegevens over het risico op 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 (AIIIRAs) kan er voor deze geneesmiddelenklasse een soortgelijk risico bestaan. Tenzij voortzetting van de AIIIRA 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 losartan direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan AIIIRAs tijdens het tweede en derde trimester bij mensen foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnïe, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaken (zie rubriek 5.3).

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

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

#### Borstvoeding

Aangezien er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van losartan tijdens de borstvoeding, is losartan niet aangeraden en zijn alternatieve behandelingen met betere gevestigde veiligheidsprofielen tijdens de borstvoeding verkiesbaar, vooral wanneer men borstvoeding geeft aan pasgeborene of premature zuigeling.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Er moet echter rekening mee worden gehouden, dat soms duizeligheid of sufheid kan voorkomen tijdens bloeddrukverlagende therapie, vooral in het begin van de behandeling of wanneer de dosis wordt verhoogd.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Losartan is geëvalueerd geweest in klinische studies als volgt :

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

In deze klinische studies was duizeligheid de meest voorkomende bijwerking.

De frequenties van de hieronder genoemde bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); 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 gemeld bij placebo-gecontroleerde klinische studies en post-marketing bevindingen**

Bijwerking	Frequentie van de bijwerkingen per indicatie				Overige
	Hypertensie	Hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie	Chronisch hartfalen	Hypertensie en type 2 diabetes met nierziekten	Post-marketing bevindingen
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>					
anemie			vaak		niet bekend
thrombocytopenie					niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>					
overgevoeligheid, anafylactische reacties, angio-oedeem*, en vasculitis**					zelden
<b>Psychische stoornissen</b>					
depressie					niet bekend
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>					
duizeligheid	vaak	vaak	vaak	vaak	
slaperigheid	soms				
hoofdpijn	soms		soms		
slaapstoornissen	soms				
paresthesieën			zelden		
migraine					niet bekend
dysgeusie					niet bekend
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>					
evenwichtsstoornissen	vaak	vaak			
tinnitus					niet bekend
<b>Hartaandoeningen</b>					
palpataties	soms				
angina pectoris	soms				
syncope			zelden		
atriumfibrillatie			zelden		
CVA			zelden		
<b>Bloedvataandoeningen</b>					
(orthostatische) hypotensie (met dosisgerelateerde orthostatische effecten)	soms		vaak	vaak	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen</b>					



dyspnoe			soms		
hoest			soms		niet bekend
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>					
buikpijn	soms				
obstipatie	soms				
diarree			soms		niet bekend
misselijkheid			soms		
braken			soms		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>					
pancreatitis					niet bekend
hepatitis					zelden
leverfunctieafwijkingen					niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>					
urticaria			soms		niet bekend
pruritus			soms		niet bekend
uitslag	soms		soms		niet bekend
Overgevoeligheid aan zonlicht					niet bekend
<b>Skeletspierstelsel- en borstaandoeningen</b>					
myalgie					niet bekend
arthralgie					niet bekend
rhabdomyolyse					niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>					
nierstoornis			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>†</sup>	vaak <sup>‡</sup>	
gestegen alanine aminotransferase (ALT) <sup>§</sup>	zelden				
hogere concentraties ureum in het bloed, creatinine en kalium in het serum			vaak		
hyponatriëmie					niet bekend
hypoglycemie				vaak	

\*waaronder zwelling van de larynx, glottis, gezicht, lippen, farynx, en/ of tong (met als gevolg luchtwegobstructie); bij sommige van deze patiënten was angio-oedeem in het verleden ook met andere geneesmiddelen, waaronder ACE-remmers, opgetreden;

\*\* waaronder Henoch-Schönlein-purpura

|| met name bij patiënten met intravasculaire volumedepletie, bv. patiënten met ernstig hartfalen of onder behandeling met hoge doses diuretica

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

‡ In een klinische studie uitgevoerd bij type 2 diabetici met nefropathie, ontwikkelde 9,9% van de patiënten behandeld met Losartan tabletten hyperkaliëmie >5,5 mmol/l in vergelijking met 3,4% van de patiënten behandeld met placebo.

§ verdween gewoonlijk na stopzetting

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

#### *Nier- en urine aandoeningen*

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierfalen gemeld bij risicopatiënten; deze veranderingen in de nierfunctie kunnen na stoppen van de therapie verdwijnen (zie rubriek 4.4)

#### *Pediatrische patiënten*

Het profiel van tegenreactie bij pediatrische patiënten blijkt gelijkaardig te zijn aan dat van volwassen patiënten. Gegevens van 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 het 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**

#### *Symptomen van intoxicatie*

Beperkte gegevens zijn beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. De meest waarschijnlijke tekenen van overdosering zijn hypotensie en tachycardie. Bradycardie kan optreden door parasympathische (vagale) stimulatie.

#### *Behandeling van intoxicatie*

Als symptomatische hypotensie optreedt, dient ondersteunende behandeling opgestart te worden. De maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van inname en de aard en ernst van de symptomen. Prioriteit moet worden gegeven aan stabilisering van het cardiovasculair systeem. Na orale inname is toediening van voldoende actieve kool geïndiceerd. Daarna moeten de vitale functies nauwlettend worden bewaakt. Indien nodig moeten de vitale functies worden hersteld.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II-antagonisten, alleen  
ATC-code: C09C A01

### Werkingsmechanisme

Losartan is een synthetische, oraal actieve angiotensine II-receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Angiotensine-II, een krachtige vaatvernauwende stof, is het primair 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 (bv. vasculaire gladde spieren, bijnieren, nieren en 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 zijn farmacologisch actieve carboxylzuurmetaboliet E-3174 elke fysiologisch relevante werking van angiotensine-II, ongeacht zijn oorsprong of synthese route.

Losartan heeft geen agonistische effecten en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die bij de cardiovasculaire regulatie van belang zijn. Verder remt losartan geen ACE (kininase II), het enzym dat bradykinine afbreekt. Daardoor is er geen versterking van de bijwerkingen die veroorzaakt worden door bradykinine.

Tijdens het gebruik van losartan leidt de opheffing van de negatieve feedback door angiotensine-II op de reninesecretie tot een verhoging van de plasmarenine-activiteit (PRA). Verhoging van de PRA leidt tot verhoging van de angiotensine-II-spiegels. Ondanks deze verhoging blijven de bloeddrukverlagende werking en onderdrukking van de aldosteronspiegels gehandhaafd, hetgeen wijst op een effectieve angiotensine-II-receptorblokkade. Na staken van losartan daalden de PRA en de angiotensine-II-waarden binnen drie dagen naar normaalwaarden.

Losartan en zijn belangrijkste actieve metaboliet hebben een veel grotere affiniteit voor de AT<sub>1</sub>-receptor dan voor de AT<sub>2</sub>-receptor. De actieve metaboliet is 10 tot 40 maal werkzamer dan losartan op gewichtsbasis.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Hypertensiestudies

In gecontroleerd klinisch onderzoek gaf een eenmaal daagse toediening van losartan aan patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie een statistisch significante vermindering in de systolische en diastolische bloeddruk. Meting van de bloeddruk 24 uur resp. 5-6 uur na toediening gaf een relatief gelijkmatige bloeddrukverlaging over 24 uur te zien; het natuurlijke 24-uursritme werd gehandhaafd. Aan het einde van het doseringsinterval was de bloeddrukverlaging 70-80% van het effect dat 5-6 uur na de dosis werd gezien.

Staken van losartan bij hypertensiepatiënten gaf geen plotselinge bloeddrukstijging (rebound). Ondanks de sterke bloeddrukdaling had losartan geen klinisch significant effect op de hartfrequentie.

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

#### LIFE-studie

De Losartan Intervention For Endpoint Reduction bij hypertensie (LIFE)-studie was een gerandomiseerd, driebelblind, gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar oud met op het ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan eenmaal daags losartan 50 mg of eenmaal daags atenolol 50 mg. Als de bloeddrukstreefwaarde (< 140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd en, indien nodig, werd de dosis losartan of atenolol dan nog verhoogd naar 100 mg eenmaal daags. Om de bloeddrukstreefwaarde te bereiken werden waar nodig nog andere antihypertensiva toegevoegd, met uitzondering van ACE-remmers,

angiotensine-II-antagonisten of bèta-blokkers. De gemiddelde follow-up was 4,8 jaar.

Het primaire eindpunt was een samengestelde van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, vastgesteld op grond van verlaging van de gecombineerde incidentie van cardiovasculaire sterfte, beroerte en myocardinfarct. De bloeddruk werd in beide groepen in ongeveer gelijke mate significant verlaagd. Behandeling met losartan gaf een risicoreductie van 13,0% ( $p=0,021$ , 95% betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) versus atenolol voor het bereiken van het primaire samengestelde eindpunt. Dit was voornamelijk toe te schrijven aan reductie van de incidentie van beroertes. Behandeling met losartan verminderde in vergelijking met atenolol het risico op beroerte met 25% ( $p=0,001$  95% betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequenties van cardiovasculaire sterfte en myocardinfarct verschilden tussen de behandelingsgroepen niet significant.

### *Ras*

In de LIFE-studie hadden met losartan behandelde negroïde patiënten meer kans het primaire samengestelde eindpunt, zijnde een cardiovasculair incident (bv. myocardinfarct, cardiovasculair overlijden) en in het bijzonder beroerte, te bereiken dan met atenolol behandelde negroïde patiënten. Daarom zijn de resultaten in de LIFE-studie die werden waargenomen voor losartan in vergelijking met atenolol m.b.t. cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit niet van toepassing op negroïde hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie.

### *RENAAL-studie*

De Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)-studie was een wereldwijde gecontroleerde klinische studie bij 1513 type 2-diabetici met proteïnurie, met of zonder hypertensie. 751 patiënten werden behandeld met losartan.

Het doel van de studie was om het nefroprotectieve effect van kaliumlosartan aan te tonen, bovenop het voordeel van bloeddrukdaling.

Patiënten met proteïnurie en een serumcreatinine van 1,3-3,0 mg/dl werden willekeurig toegewezen aan eenmaal daags losartan 50 mg, indien nodig getitreerd om effect op de bloeddruk te bereiken, of placebo, naast conventionele antihypertensiva behalve ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten. De onderzoekers waren geïnstrueerd om de studiemedicatie te titreren naar 100 mg per dag indien van toepassing; 72% van de patiënten gebruikte het grootste deel van de tijd 100 mg per dag. Andere antihypertensiva (diuretica, calciumantagonisten, alfa- en bètareceptorblokkers en centraal werkzame antihypertensiva) waren toegestaan als aanvullende behandeling, afhankelijk van de noodzaak in beide groepen. De patiënten werden maximaal 4,6 jaar gevolgd (gemiddeld 3,4 jaar).

Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van verdubbeling van serumcreatinine, eindstadium van nierfalen (dialyse of transplantatie noodzakelijk) of overlijden.

De resultaten toonden aan dat behandeling met losartan (327 events) in vergelijking met placebo (359 events) een risicoreductie gaf van 16,1% ( $p=0,022$ ) van het aantal patiënten dat het primaire samengestelde eindpunt bereikte. Voor de volgende individuele en gecombineerde componenten van het primaire eindpunt toonden de resultaten ook een significante risicoreductie aan in de groep die met losartan werd behandeld: 25,3% risicoreductie van verdubbeling van serumcreatinine ( $p=0,006$ ); 28,6% risicoreductie van eindstadium van nierfalen ( $p=0,002$ ); 19,9% risicoreductie van eindstadium van nierfalen of overlijden ( $p=0,009$ ); 21,0% risicoreductie van verdubbeling van serumcreatinine of eindstadium van nierfalen ( $p=0,01$ ).

De totale mortaliteit was niet significant verschillend tussen de beide behandelgroepen.

In deze studie werd losartan in het algemeen goed verdragen, hetgeen bleek uit het aantal patiënten dat stopte wegens bijwerkingen, dat vergelijkbaar was met de placebogroep.

#### *HEAAL-studie*

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

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

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

#### *ELITE-I en ELITE-II-studie*

In de ELITE-studie die liep over 48 weken bij 722 patiënten met hartfalen (NYHA klasse II-IV), werd geen verschil vastgesteld tussen patiënten behandeld met losartan en patiënten behandeld met captopril met betrekking tot het primaire eindpunt van lange-termijnwijzigingen in de nierfunctie. De observatie van de ELITE-studie, dat, in vergelijking met captopril, losartan het mortaliteitsrisico verlaagde, werd niet bevestigd in de daaropvolgende ELITE-II-studie, die hieronder wordt beschreven.

In de ELITE-II-studie werd losartan 50 mg eenmaal daags (begindosis van 12,5 mg, verhoogd tot 25 mg en dan 50 mg eenmaal daags) vergeleken met captopril 50 mg driemaal daags (begindosis van 12,5 mg, verhoogd tot 25 mg en dan 50 mg driemaal daags). Het primaire eindpunt van deze prospectieve studie was mortaliteit door alle oorzaken door elkaar.

In deze studie werden 3152 patiënten met hartfalen (NYHA klasse II-IV) gevolgd gedurende bijna 2 jaar (gemiddeld 1,5 jaar) met het doel te bepalen of losartan superieur is ten opzichte van captopril wat de reductie van de totale mortaliteit betreft. Het primaire eindpunt toonde geen significant verschil tussen losartan en captopril wat reductie van de globale mortaliteit betreft.

In beide comparator-gecontroleerde (niet placebo-gecontroleerde) klinische studies bij patiënten met hartfalen, was het tolerantieprofiel van losartan superieur ten opzichte van captopril, gemeten op basis van een significant lagere graad van stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen en een aanzienlijk lagere frequentie van hoest.

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

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

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

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

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

### Pediatrische patiënten

#### Hypertensie bij kinderen

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

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

De langetermijneffectiviteit van antihypertensieve therapie met losartan in de jeugd om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te verminderen is ook niet vastgesteld.

Bij hypertensieve (N=60) en normotensieve (N=246) kinderen met proteïnurie is het effect van losartan op proteïnurie beoordeeld in een 12-weeks, met placebo en actieve stof (amlodipine) gecontroleerd klinisch onderzoek. Proteïnurie werd gedefinieerd als urinaire eiwit/creatinineratio van  $\geq 0,3$ . 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 maximaal 3 jaar in de open-label verlengingsfase van hetzelfde onderzoek voor beoordeling van de veiligheid, waarvoor alle patiënten werden uitgenodigd die het 12 weken durende basisonderzoek hadden voltooid. In totaal werden 268 patiënten opgenomen in de open-label verlengingsfase en opnieuw gerandomiseerd naar losartan (n=134) of enalapril (n=134), en 109 patiënten hadden een follow-up van  $\geq 3$  jaar (vooraf gespecificeerd eindpunt van  $\geq 100$  patiënten die 3 jaar follow-up in de verlengingsperiode voltooiden). De dosis van losartan en enalapril, zoals bepaald door de onderzoeker, varieerde van 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  $> 50$  kg werden tijdens de verlengingsfase van het onderzoek bij de meeste patiënten niet overschreden.

Samengevat bleek uit de uitkomsten van de verlengingsfase voor de veiligheid dat losartan goed werd verdragen en tot langdurige afnamen van de proteïnurie leidde zonder waarneembare verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) gedurende 3 jaar. Bij normotensieve patiënten (n=205) had enalapril een numeriek groter effect op de proteïnurie (-33,0 % (95 %-BI -47,2; -15,0) vs. -16,6 % (95 %-BI -34,9; 6,8)) en op de GFR (9,4 (95 %-BI 0,4; 18,4) vs. -4,0 (95 %-BI -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dan losartan. Bij hypertensieve patiënten (n=49) had losartan een numeriek groter effect op de proteïnurie (-44,5 % (95 %-BI -64,8; -12,4) vs. -39,5 % (95 %-BI -62,5; -2,2)) en op 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 dose-ranging klinische studie werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van losartan bij kinderen van 6 maanden tot 6 jaar met hypertensie te onderzoeken. In totaal 101 patiënten werden gerandomiseerd naar een van drie verschillende initiële doses van open-label losartan: een lage dosis van 0,1 mg/kg/dag (n=33), een middendosis van 0,3 mg/kg/dag (n=34) of een hoge dosis van 0,7 mg/kg/dag (n=34). 27 van deze patiënten waren peuters die werden gedefinieerd als kinderen van 6-23

maanden. De studiemedicatie werd getitreerd naar het volgende doseringsniveau in week 3, 6, en 9 voor patiënten die niet de beoogde bloeddrukwaarde haalden en nog niet de maximale dosis (1,4 mg/kg/dag, niet meer dan 100 mg/dag) losartan kregen.

Van de 99 patiënten die werden behandeld met de studiemedicatie, gingen 90 (90,9 %) patiënten door naar de extensiefase van de studie met elke 3 maanden follow 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 de lage, midden- en hoge doseringsgroepen; de verlaging t.o.v. baseline tot week 3 in DBP was -8,2, -5,1 en -6,7 mmHg voor de lage, midden- en hoge doseringsgroepen). Er was echter geen statistisch significant dosisafhankelijk effect op de respons voor SBP en DBP.

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

### Distributie

Zowel losartan als de actieve metabooliet worden voor meer dan 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 de circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en de actieve metabooliet toegeschreven. Bij ongeveer 1 % van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in de actieve metabooliet minimaal.

Naast de actieve metabooliet worden er ook inactieve metaboolieten gevormd.

### 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.



### Bijzondere populaties

Bij oudere hypertensiepatiënten verschillen de plasmaspiegels van losartan en de actieve metaboliet niet wezenlijk van de plasmaspiegels bij jonge hypertensiepatiënten.

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

Na orale toediening aan patiënten met lichte tot matige, door alcohol veroorzaakte levercirrose was de plasmaconcentratie van losartan en de actieve metaboliet 5 x resp. 1,7 x zo hoog als bij jonge mannelijke vrijwilligers (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De plasmaspiegels van losartan zijn onveranderd bij patiënten met een creatinineklaring boven 10 ml/minuut. Vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie is de AUC van losartan ongeveer 2 maal groter bij dialysepatiënten.

De plasmaspiegels van de actieve metaboliet zijn onveranderd bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij dialysepatiënten.

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

### Farmacokinetiek bij kinderen

De farmacokinetiek van losartan is onderzocht bij 50 hypertensieve kinderen > 1 maand tot < 16 jaar oud na een eenmaaldaagse orale toediening van ongeveer 0,54 tot 0,77 mg/kg losartan (gemiddelde doses).

Uit de resultaten blijkt dat in alle leeftijdsgroepen de actieve metaboliet uit losartan gevormd wordt. Na 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**

Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht gebaseerd op conventioneel onderzoek naar algemene farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In onderzoek naar toxiciteit na herhaalde toediening veroorzaakte losartan een daling van de rode bloedcel-parameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), een stijging van ureum-N in het serum en incidenteel stijging van serumcreatinine, gewichtsafname van het hart (zonder histologisch verband) en gastro-intestinale veranderingen (slijmvlieslaesies, zweren, erosies, bloedingen). Net zoals bij andere middelen die het renine-angiotensinesysteem rechtstreeks beïnvloeden, bleek losartan bijwerkingen te induceren op de late foetale ontwikkeling, wat resulteerde in foetaal overlijden en malformaties.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:*

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460a)  
Gepregelatineerd zetmeel (maïs)  
Magnesiumstearaat (E572)

*Omhulling – white Opadry:*  
Polyvinyl alcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd)  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talk

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

PVC / PVdC / Al blisterverpakkingen of PVC / PE / PVdC / Al blisterverpakkingen: Bewaren beneden 25°C.

OPA / Alu / PVC / Al blisterverpakkingen: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

50 mg:

Verpakkingsgrootten: 1, 14, 28, 30, 56, 90 en 98 filmomhulde tabletten, ziekenhuisverpakkingen met 280 (10 x 28) filmomhulde tabletten in PVC/PVdC/Al blisterverpakking of in PVC/PE/PVdC/Al blisterverpakking of in OPA/Alu/PVC/Al blisterverpakking.

100 mg:

Verpakkingsgrootten: 1, 14, 28, 30, 56, 90 en 98 filmomhulde tabletten, ziekenhuisverpakkingen met 280 (10 x 28) filmomhulde tabletten in witte, opake PVC/PVdC/Al blisterverpakking of in witte, opake PVC/PE/PVdC/Al blisterverpakking of in OPA/Alu/PVC/Al blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes 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**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

Losartan Teva 50 mg filmomhulde tabletten

PVC/PVdC/Al blisterverpakkingen of in PVC/PE/PVdC/Al blisterverpakkingen: BE314465

OPA/Alu/PVC/Al blisterverpakking : BE314474

Losartan Teva 100 mg filmomhulde tabletten

PVC/PVdC/Al blisterverpakkingen of in PVC/PE/PVdC/Al blisterverpakkingen: BE314483

OPA/Alu/PVC/Al blisterverpakking : BE314492

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/03/2008.

Datum van laatste verlenging: 28/10/2014.

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

Datum van laatste herziening van de tekst: 10/2024.

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2024.