

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Losartankalium Accord 25 mg, filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVEN SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde Losartankalium Accord tablet bevat 25 mg Losartankalium, gelijk aan 22,9 mg losartan.

Hulpstof: 26 mg lactose per filmomhulde Losartankalium Accord tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde, aan beide kanten bolronde, filmomhulde tabletten, met de inscriptie "25" aan de ene kant en een breukgleuf aan de andere kant.

De breukgleuf dient enkel voor het breken van de tablet ter vergemakkelijking van het inslikken, niet om het geneesmiddel in doses te verdelen.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen en adolescenten van 6-18 jaar.
- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2-diabetes mellitus met proteïnurie  $\geq 0,5$  g/dag als onderdeel van een antihypertensie behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Behandeling van chronisch hartfalen bij volwassen patiënten, als behandeling met ACE-remmers op grond van een onverenigbaarheid, met name hoest, of contra-indicatie ongeschikt wordt geacht. Patiënten met hartfalen die met een ACE-remmer gestabiliseerd zijn, moeten niet naar losartan worden overgezet. De patiënten moeten een linkerventriek-ejectiefractie  $\leq 40$  % hebben en moeten met de behandeling van chronisch hartfalen gestabiliseerd zijn.
- Ter vermindering van het risico op een beroerte bij volwassen hypertensiepatiënten met op het ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (zie rubriek 5.1 LIFE-Studie, Ras).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

##### Hypertensie

Voor de meeste patiënten is de gebruikelijke aanvangs- en onderhoudsdosering 50 mg dd. Het maximale bloeddrukverlagende effect wordt bereikt 3 tot 6 weken na aanvang

van de behandeling. De dosis kan zo nodig worden verhoogd tot 100 mg dd ('s ochtends).

Losartankalium Accord Tablets kan worden toegediend met andere bloeddrukverlagende middelen, 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 dd. Vanaf een maand na aanvang van de behandeling mag de dosis eventueel op geleide van de bloeddrukreactie worden verhoogd tot 100 mg dd. Losartankalium Accord Tabletten kunnen worden toegediend met andere bloeddrukverlagende medicijnen (zoals diuretica, calciumantagonisten, alfa- of bètablokkers, en centraal werkende middelen, zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1) en ook met insuline en andere veelgebruikte medicijnen die de hoeveelheid glucose in het bloed verlagen (bijvoorbeeld sulfonylureumderivaten, glitazonen en glucosidaseremmers).

#### Hartfalen

De gebruikelijke aanvangsdosis van losartan bij patiënten met hartfalen is 12,5 mg eenmaal per dag. 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 maximale dosis van 150 mg eenmaal per dag), voorzover de patiënt dat verdraagt.

#### Ter vermindering van het risico op een beroerte bij hypertensiepatiënten met op het ECH vastgestelde linkerventrikelhypertrofie

De behandeling begint meestal met 50 mg losartan (een tablet Losartankalium 50 mg) dd. Op geleide van de bloeddrukreactie dient hieraan te worden toegevoegd een lage dosis hydrochloorthiazide of Losartankalium Accord Tabletten 100 mg dd.

#### Speciale patiëntengroepen

##### Patiënten met intravasculaire volumedepletie:

Bij patiënten met intravasculaire volumedepletie (bijv. patiënten die worden behandeld met hoge doses diuretica) dient een aanvangsdosering 25 mg dd overwogen te worden.

##### Patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten:

Aangepaste aanvangsdoseringen bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten worden niet nodig geacht.

##### Patiënten met leverfunctiestoornis:

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis in de anamnese wordt een lagere dosis aanbevolen. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom is het gebruik van losartan gecontra-indiceerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### Pediatrische populatie

##### 6 maanden – jonger dan 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid voor kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens staan in rubrieken 5.1 en 5.2 beschreven, maar er kan geen aanbeveling voor de dosering worden gedaan.

#### 6 jaar tot 18 jaar

Voor patiënten die tussen de 20 en 50 kg wegen en die tabletten kunnen slikken, is de aanbevolen dosis 25 mg dd. (In uitzonderlijke gevallen kan de dosis worden verhoogd tot een maximum van 50 mg dd.) Dosering dient op geleide van de bloeddrukreactie te worden aangepast.

Bij patiënten die meer dan 50 kg wegen is de gebruikelijke dosis 50 mg dd. In uitzonderlijke gevallen kan de dosis worden verhoogd tot een maximum van 100 mg dd. Er is geen onderzoek gedaan naar dagelijkse doseringen boven 1,4 mg/kg (of boven de 100 mg) bij pediatrie patiënten.

Losartan wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen onder de 6 jaar, omdat er onvoldoende gegevens over deze patiëntgroepen zijn.

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/ min / 1.73 m<sup>2</sup>, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Losartan wordt ook niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

#### Ouderen:

Alhoewel een aanvangsdosering van 25 mg bij patiënten ouder dan 75 jaar moet worden overwogen, is dosisaanpassing voor oudere patiënten meestal niet nodig.

#### Wijze van toediening

Losartan-tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen met een glas water. De losartankaliumtablet kan met of zonder voedsel worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubrieken 4.4 en 6.1 vermelde hulpstoffen.
- 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap (zie ook rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Gelijktijdig gebruik van Losartankaliumtabletten met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornissen (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie ook rubrieken 4.5 en 5.1).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoeligheid:

*Angio-oedeem.* Patiënten met angio-oedeem in hun anamnese (zwellings van gezicht, lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

#### Hypotensie en een gestoord elektrolyten/vochthuishouding

Evenals bij andere antihypertensiva kan symptomatische hypotensie optreden - met name na de eerste dosis en bij verhoging van de dosering - bij patiënten met volume- en/of zoutdepletie door krachtige diuretische therapie, zoutarm dieet, braken of diarree. Volume- en/of zoutdepletie dient waar mogelijk te worden gecorrigeerd voordat Losartankalium Accord Tabletten wordt toegediend, of de behandeling met losartan moet met een lagere aanvangsdosering worden toegepast (zie rubriek 4.2). Dit geldt ook voor kinderen van 6-18 jaar oud.

#### Gestoorte elektrolytenhuishouding

Gestoorte elektrolytenhuishouding komt regelmatig voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met of zonder diabetes. Hier dient rekening mee te worden gehouden. Bij klinisch onderzoek onder type 2-diabetici met nefropathie kwam hyperkaliëmie vaker voor in de groep die werd behandeld met Losartankalium Accord Tabletten dan in de placebogroep (zie rubriek 4.8). De plasmaconcentraties van het kalium en creatinineklaringwaarden dienen dan ook zorgvuldig te worden gecontroleerd, met name bij patiënten met hartfalen en een creatinineklaring van 30-50 ml/min. Gelijktijdig gebruik van losartan met kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium of kaliumsparende diuretica of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijv. geneesmiddelen die trimethoprim bevatten) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Leverinsufficiëntie

Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat bij patiënten met cirrose de plasmaconcentratie van losartan significant verhoogd is. Een lagere dosering bij patiënten met een leverfunctiestoornis in de anamnese dient dan ook ter aanbeveling (zie rubriek 4.2). Er is geen klinische ervaring met losartan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom wordt het gebruik van losartan afgeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2). Losartan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen met een leverfunctiestoornis (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 wier renine- angiotensine- aldosteronsysteem van invloed is op de nierfunctie, zoals het geval is bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie of reeds bestaande nierdysfunctie).

Net als bij andere geneesmiddelen die van invloed zijn op het renine- angiotensine-aldosteronsysteem, zijn er bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één enkele nier, verhogingen in het bloedureum en serumcreatinine gemeld. Voorzichtigheid dient te worden betracht als losartan gebruikt wordt bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één enkele nier.

#### Pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30ml/ ml/ min / 1,73 m<sup>2</sup>, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2). Tijdens de behandeling met losartan kan de nierfunctie verslechteren en adequate observatie van de nierfunctie is dan ook verplicht. Dit geldt met name wanneer losartan wordt toegediend in de aanwezigheid van andere condities (koorts,

uitdroging) die de nierfunctie kunnen verstoren. Bij gelijktijdig gebruik van losartan en ACE-remmers treden stoornissen in de nierfunctie op. Daarom wordt gelijktijdig gebruik afgeraden (zie rubriek 4.5).

#### Niertransplantatie

Er is geen ervaring bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan.

#### Primaire hyperaldosteronisme

Over het algemeen reageren patiënten met primaire aldosteronisme niet op bloeddrukverlagende geneesmiddelen die via remming van het renine-angiotensinesysteem werken. Het gebruik van losartan wordt in deze gevallen dan ook afgeraden.

#### Coronaire hartziekte en cerebrovasculaire ziekte

Evenals bij andere antihypertensieve geneesmiddelen kan overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met een ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekte leiden tot myocardinfarct of beroerte.

#### Hartfalen

Evenals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, hebben patiënten met hartfalen, met of zonder nierfunctiestoornis, een verhoogd risico op ernstige arteriële hypotensie en (vaak acute) nierfunctiestoornis. Er is onvoldoende klinische ervaring met losartan bij patiënten met hartfalen en een gelijktijdig bestaande ernstige nierfunctiestoornis, bij patiënten met ernstige vormen van hartfalen (NYHA-klasse IV) en patiënten met hartfalen en symptomatische levensbedreigende hartritmestoornissen. Speciale voorzorgen dienen daarom betracht te worden bij toepassing van losartan in deze patiëntgroepen. Extra zorgvuldigheid dient te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van losartan met een bètablokker (zie rubriek 5.1).

#### Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Evenals bij andere vaatverwijdende medicijnen, dient extra zorgvuldigheid te worden betracht bij patiënten met aorta- en mitralisklepstenose of hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame, aangeboren galactose-intolerantieproblemen, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie 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).

#### Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals is gebleken bij angiotensineconversie-enzymremmers, is het bloeddrukverlagende effect van losartan en andere angiotensine II-antagonisten bij

negroïde personen minder effectief dan bij niet-negroïde personen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

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

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

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

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

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

#### Intestinaal angio-oedeem

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

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

De hypotensieve werking van losartan kan toenemen onder invloed van andere bloeddrukverlagende middelen. Gelijktijdig gebruik met andere stoffen die als bijwerking de bloeddruk kunnen verlagen (zoals tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen en amifostine) kan het risico op hypotensie verhogen.

Omzetting van losartan in de actieve carboxyzuurmetabooliet wordt voornamelijk gekatalyseerd door het enzym cytochroom-P450 (CYP) 2C9. Uit een interactiestudie is gebleken dat toediening van fluconazol, een CYP2C9-remmer, de blootstelling aan de actieve metabooliet met ongeveer 50% verlaagt. Het bleek dat gelijktijdige behandeling van losartan en rifampicine (inductor van metaboliserende enzymen) de plasmaconcentratie van de actieve metabooliet met 40% verlaagt. Er is onvoldoende informatie over de klinische relevantie van dit effect. Gelijktijdige toediening van fluvastatine, een zwakke CYP2C9-remmer, gaf geen verschil in blootstelling.

Net zoals met andere geneesmiddelen die angiotensine II of zijn effecten remmen, kan het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die kalium vasthouden (zoals de kaliumsparende diuretica spironolacton, triamteren, amiloride), het kalium kunnen verhogen (bijv. heparine), kaliumsupplementen, of zoutvervangers die kalium bevatten, leiden tot een verhoogd serumkalium. Gelijktijdige behandeling wordt afgeraden.

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

Gelijktijdige toediening van angiotensine II-antagonisten en NSAID's (te weten selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensieve effect afzwakken. Gelijktijdig gebruik van angiotensine II-antagonisten of diuretica en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en verhoging van het serumkalium, met name bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis. Grote zorg dient te worden betracht bij behandeling van patiënten, vooral ouderen, met deze combinatie. Bij gelijktijdig gebruik zijn voorzorgsmaatregelen geboden: de patiënt hydrateren en de nierfunctie controleren aan het begin van de gelijktijdige behandeling en, met tussenpozen, tijdens het verloop van de behandeling.

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

Grapefruitsap bevat bestanddelen die CYP450-enzymen remmen en kan de concentratie van de actieve metaboliet van losartan verlagen, wat het therapeutisch effect kan verminderen. De consumptie van grapefruitsap dient te worden vermeden gedurende de periode dat Losartankalium Accord Tabletten worden ingenomen.

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

### Zwangerschap

Het gebruik van losartan gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van losartan gedurende het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap wordt gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er zijn geen eenduidige epidemiologische gegevens over het risico op teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap, maar een geringe verhoging van het risico kan niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorremmers (AIIRA's) moet men uitgaan van een soortgelijk risico voor deze groep geneesmiddelen. Bij kinderwens en bij zwangerschap dient het gebruik van AIIRA's onmiddellijk te worden gestopt en dient de patiënte contact op te nemen met de behandelende arts, zodat een alternatieve therapie - waarvan veiligheid en werkzaamheid tijdens de zwangerschap zijn aangetoond - kan worden ingesteld, tenzij voortzetting van de behandeling met losartan strikt noodzakelijk is. Het is raadzaam de patiënte hier bij aanvang van de behandeling op te wijzen.

Blootstelling aan behandeling met AIIRA tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap kan bij mensen leiden tot fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3). Echo-onderzoek van de nierfunctie en de schedel wordt aanbevolen indien er tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan losartan heeft plaatsgevonden.

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

### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van losartan tijdens de periode van borstvoeding, wordt losartan niet aanbevolen en verdienen alternatieve behandelingen met betere veiligheidsprofielen tijdens de periode van borstvoeding de voorkeur, vooral als het kind dat borstvoeding krijgt pasgeboren of te vroeg geboren is.

## **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.

Als men moet autorijden of machines bedienen, moet bedacht worden dat duizeligheid of slaperigheid soms tijdens bloeddrukverlagende therapie kunnen optreden, vooral na instelling van de behandeling of als de dosis is verhoogd.

## **4.8 Bijwerkingen**

Losartan is als volgt in klinisch onderzoek geëvalueerd:

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

In deze klinische onderzoeken was de meest voorkomende bijwerking duizeligheid.

De frequentie van de hieronder genoemde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### **Tabel 1. De frequentie van bijwerkingen die in placebogecontroleerde klinische onderzoek en postmarketingervaring zijn vastgesteld**



## **Frequentie van bijwerking naar indicatie**

### **Hypertensie**

Systeem/ orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak
	slaperigheid, hoofdpijn, slaapstoornissen	soms
Hartaandoeningen	palpataties, angina pectoris	soms
Bloedvataandoeningen	(orthostatische) hypotensie (waaronder dosisafhankelijke orthostatische effecten)	soms
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn, obstipatie	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie/vermoeidheid, oedeem	soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	rash	soms
Onderzoeken	hyperkaliëmie	vaak
	verhoogd alanine aminotransferase (ALAT)*	zelden

\*verdween meestal na stopzetting

### **Hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie**

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten in de leeftijd van 55 tot 80 jaar met linkerventrikelhypertrofie werden de volgende bijwerkingen gemeld:

Systeem/ orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	draaiierigheid	vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie/vermoeidheid	vaak

### **Chronisch hartfalen**

In gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met chronisch hartfalen (zie ELITE I-, ELITE II-onderzoek en HEAAL-onderzoek, rubriek 5.1), werden de volgende bijwerkingen gemeld:

Systeem/ orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak
	hoofdpijn	soms
	paresthesieën	zelden

Hartaandoeningen	syncope, atriumfibrilleren, cerebrovasculair accident	zelden
Bloedvataandoeningen	orthostatische hypotensie (waaronder dosisgerelateerde orthostatische effecten)**	vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie	vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	dyspnoe, hoest	soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	diarree, misselijkheid, braken	soms
Huid- en onderhuid-aandoeningen	urticaria, pruritus, rash	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie, vermoeidheid	soms
Onderzoeken	verhoging van bloedureum, serumcreatinine en serumkalium	vaak
	hyperkaliëmie	soms
Nier- en urinewegaandoeningen	nierfunctiestoornissen nierfalen	vaak

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

### **Hypertensie en type 2-diabetes met nierziekte**

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 1513 type 2-diabetici van 31 jaar en ouder met proteïnurie (RENAAL-studie, zie rubriek 5.1), waren de meest gemelde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die voor losartan werden gemeld de volgende:

Systeem/ orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak
Bloedvataandoeningen	(orthostatische) hypotensie (waaronder dosisgerelateerde orthostatische effecten)**	vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie/vermoeidheid	vaak
Onderzoeken	hypoglykemie hyperkaliëmie*	vaak

\*In een klinisch onderzoek bij type 2-diabetici met nefropathie kreeg 9,9% van de met tabletten losartan behandelde patiënten en 34% van de met placebo behandelde patiënten hyperkaliëmie > 5,5 mmol/l.

De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die losartan kregen dan bij patiënten die placebo kregen:

Systeem/ orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	rugpijn	niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	urineweginfecties	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	griepachtige symptomen	niet bekend

### Postmarketing ervaring

De volgende bijwerkingen zijn sinds de introductie van het product gemeld:

Systeem/ orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie, trombocytopenie	niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus	niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen	overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties, angio-oedeem, waaronder zwelling van larynx, gezicht, lippen, farynx en/of tong (met luchtwegobstructie); bij enkele van deze patiënten was in het verleden angio-oedeem gemeld in samenhang met toediening van andere geneesmiddelen waaronder ACE-remmers; en vasculitis**, waaronder Henoch-Schonlein purpura	zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Migraine, dysgeusie	niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoest	niet bekend
Maagdarmstelsel-aandoeningen	diarree	niet bekend
	Intestinaal angio-oedeem	zeldzaam
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	malaise	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	hepatitis	zelden
	pancreatitis	niet bekend
	abnormale leverfuncties	niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen	urticaria, pruritus, rash, fotosensitiviteit	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	myalgie, arthralgie, rhabdomyolyse	niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	erectiestoornissen/impotentie	niet bekend
Psychische stoornissen	depressie	niet bekend
Onderzoeken	hyponatriëmie	niet bekend

\*\* Met name bij patiënten met intravasculaire depletie, b.v. patiënten met ernstig hartfalen of patiënten die worden behandeld met hoge doses diuretica.

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

#### Nier- en urinewegaandoeningen:

Als gevolg van de remming van het renine- angiotensine- aldosteronsysteem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie gemeld; deze veranderingen in nierfunctie kunnen na stopzetting van de behandeling reversibel zijn (zie rubriek 4.4.).

#### Pediatrische populatie

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

#### 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

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

#### *Verschuiven van intoxicatie*

De gegevens over een overdosering bij de mens zijn beperkt. De meest waarschijnlijke manifestatie van een overdosis is hypotensie en tachycardie. Als gevolg van parasymphatische (vagale) stimulatie kan bradycardie optreden.

#### *Behandeling van intoxicatie*

Als symptomatische hypotensie optreedt, moet ondersteunende behandeling worden ingesteld. De maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van de inname van het geneesmiddel en de soort en ernst van de symptomen. Stabilisatie van het cardiovasculair systeem moet prioriteit krijgen. Na orale inname is toediening van een voldoende hoge dosis geactiveerde kool geïndiceerd. Daarna moeten de vitale parameters zorgvuldig worden gecontroleerd. Waar nodig moeten de vitale parameters worden gecorrigeerd. Losartan noch de actieve metabooliet kan worden verwijderd door middel van hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten

ATC code: C09 CA 01

Losartan is een synthetische orale antagonist van de angiotensine II-receptor (type AT<sub>1</sub>). 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, bijniere, nieren en hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking,

waaronder vasoconstrictie en de afgifte van aldosteron. Angiotensine II stimuleert ook de proliferatie van gladde spiercellen.

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

Losartan heeft geen agonistisch effect en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die van belang zijn bij de cardiovasculaire regulatie. Bovendien geeft losartan geen remming van ACE (kininase II), het enzym dat bradykinine afbreekt. Als gevolg daarvan 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 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 de behandeling met losartan keerden de PRA en angiotensine II-waarden binnen drie dagen naar de uitgangswaarden terug.

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

#### 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 de behandeling met 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 als bij vrouwen, bij jongere (onder de 65 jaar) en bij oudere hypertensiepatiënten.

#### LIFE Studie

De Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) studie was een gerandomiseerd, trippelblind, met actieve stof gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met op ECH vastgelegde linkerventrikelhypertrofie. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan Losartankalium Accord Tabletten 50 mg dd of atenolol 50 mg dd. Als de streefbloeddruk (<140/90 mmHg) niet werd bereikt werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd en zonodig werd de dosis losartan of atenolol dan nog verhoogd naar 100 mg 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 samengestelde eindpunt, te weten een cardiovasculair voorval (bijv. hartinfarct, cardiovasculaire sterfte) 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 op 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 onder 1513 type 2-diabetici met proteïnurie, met of zonder hypertensie. 751 patiënten werden behandeld met losartan. 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 placebo of naar 50 mg losartan dd, waar nodig getitreerd om een bloeddrukreactie te verkrijgen, tegen een achtergrond van conventionele antihypertensieve therapie exclusief ACE-remmer en angiotensine II-antagonisten.

De onderzoekers werden geïnstrueerd om waar nodig de studiemedicatie naar 100 mg/dag te titreren; 72% van de patiënten gebruikten het grootste deel van de tijd de dosis 100 mg/dag. Andere antihypertensiva (diuretica, calciumantagonisten, alfa- en bètareceptorblokkers en ook centraal werkende antihypertensiva) waren toegestaan als aanvullende behandeling, afhankelijk van de behoefte in beide groepen. Patiënten werden 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 sterfte. Uit de resultaten bleek dat de behandeling met Losartankalium Accord Tabletten (327 voorvallen) versus placebo (359 voorvallen) een risicoreductie van 16,1% gaf ( $p=0,022$ ) voor het aantal patiënten dat het primaire eindpunt bereikte. Voor de volgende individuele en gecombineerde componenten van het primaire samengestelde eindpunt gaven de resultaten een significante risicoreductie te zien in

de met losartan behandelde groep: 25,3% risicoreductie voor verdubbeling van het serumcreatinine ( $p=0,006$ ); 28,6% risicoreductie voor nierfalen in het eindstadium ( $p=0,002$ ); 19,9% risicoreductie voor nierfalen in het eindstadium of sterfte ( $p=0,009$ ); 21,0% risicoreductie voor verdubbeling van het serumcreatinine of nierfalen in het eindstadium ( $p=0,01$ ). De mortaliteit ongeacht de oorzaak was niet significant verschillend tussen de twee behandelingsgroepen. In dit onderzoek werd losartan over het algemeen goed verdragen, wat blijkt uit het aantal stopzettingen wegens bijwerkingen vergelijkbaar 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 of losartan 150 mg 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

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

In de ELITE II-studie werd losartan 50 mg dd (aanvangsdosis 12,5 mg, verhoogd naar 25 mg en dan 50 mg dd) vergeleken met captopril 50 mg driemaaldaags (aanvangsdosis 12,5 mg, verhoogd naar 25 mg en dan 50 mg driemaaldaags). Het primaire eindpunt van dit prospectieve onderzoek was mortaliteit door alle oorzaken. In dit onderzoek werden 3152 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) gedurende bijna twee jaar gevolgd (mediaan: 1,5 jaar) om vast te stellen of losartan de mortaliteit door alle oorzaken sterker verminderd 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 behandeling wegens bijwerkingen en een significant lagere hoestfrequentie.

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 populatie

##### Pediatrische hypertensie

Het antihypertensieve effect van Losartankalium Accord Tabletten is vastgesteld in 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 eenmaaldaags toegediend, de dalwaarde van de bloeddruk op dosisafhankelijke wijze had verlaagd.

In het algemeen was de reactie dosisafhankelijk. De dosis-actierelatie werd zeer duidelijk bij vergelijking van de groep met de lage dosis en de groep met de middendosis (periode 1: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), maar zwakte af bij de vergelijking van de groep met de middendosis en de groep met de hoge dosis (periode 1: -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 bij losartan vs. placebo was het grootst in de middendosisgroep (6,70 mmHg middendosis vs. 5,38 mmHg hoge dosis). De stijging in dalwaarde van de diastolische bloeddruk was gelijk bij patiënten die placebo kregen en zij die met losartan in de laagste dosis in elke groep doorgingen, 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 kindertijd 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 zijn onderzocht tot maximaal 3 jaar in de open-label veiligheidsextensiefase van dezelfde studie, waarin alle patiënten die de basisstudie van 12 weken voltooiden werden uitgenodigd om deel te nemen. In totaal 268 patiënten namen deel aan de open-label extensiefase en werden opnieuw gerandomiseerd naar losartan (n=134) of enalapril (n=134); 109 patiënten hadden  $\geq 3$  jaar follow-up (vooraf gespecificeerd afkappunt van  $\geq 100$  patiënten die 3 jaar follow-up in de extensieperiode voltooiden). Het dosisbereik van losartan en enalapril, toegediend volgens het inzicht van de onderzoeker, waren 0,30 tot 4,42 mg/kg/dag resp. 0,02 tot 1,13 mg/kg/dag. De maximale dagelijkse doses van 50 mg voor  $< 50$  kg lichaamsgewicht en 100 mg  $> 50$  kg werden voor de meeste patiënten tijdens de extensiefase van de studie niet overschreden.

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

Er werd een open-label klinische studie ter bepaling van het dosisbereik uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van losartan bij pediatrische patiënten in de leeftijd 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 middelhoge dosis van 0,3 mg/kg/dag (N=34) of een hoge dosis van 0,7 mg/kg/dag (N=34). Hiervan waren 27 jonge kinderen, gedefinieerd als kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 23 maanden. De studiemedicatie werd in weken 3, 6 en 9 getitreerd tot het volgende dosisniveau voor patiënten die niet de beoogde bloeddruk hadden en nog niet de maximale dosis losartan kregen (1,4 mg/kg/dag, om niet 100 mg/dag te overschrijden).

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

Samenvattend was de gemiddelde bloeddrukdaling vanaf baseline vergelijkbaar tussen alle behandelingsgroepen (veranderingen vanaf baseline tot week 3 in systolische bloeddruk waren -7,3, -7,6 en -6,7 mmHg voor respectievelijk de lage-, middelhoge- en hogedosisgroep; de dalingen vanaf baseline tot week 3 in diastolische bloeddruk waren -8,2, -5,1 en -6,7 mmHg voor respectievelijk de lage-, middelhoge- en hogedosisgroep). Er was echter geen statistisch significant dosisafhankelijk responseffect voor de systolische en diastolische bloeddruk.

In het algemeen werd losartan in doses tot 1,4 mg/kg goed verdragen door hypertensieve kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 6 jaar na 12 weken van

behandeling. Het algehele veiligheidsprofiel bleek vergelijkbaar te zijn tussen de behandelingsgroepen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### Verdeling

Zowel losartan als de actieve metaboliet worden voor  $\geq 99\%$  aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk albumine. Het verdelingsvolume van losartan is 34 liter.

### Biotransformatie

Ongeveer 14% van een intraveneus of oraal toegediende dosis losartan wordt in de actieve metaboliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van  $^{14}\text{C}$ -gelabeld Losartankalium, wordt circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk toegeschreven aan losartan en de actieve metaboliet. Bij ongeveer 1% van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in de actieve metaboliet minimaal.

Naast de actieve metaboliet worden er ook inactieve metabolieten gevormd.

### Eliminatie

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

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties van losartan en de actieve metaboliet poli-exponentieel 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 noch de actieve metaboliet in het plasma.

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

### Eigenschappen bij patiënten

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

Bij vrouwelijke hypertensiepatiënten was de plasmaconcentratie losartan tweemaal 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 alcoholgeïnduceerde levercirrose waren de plasmaconcentraties van losartan en van de actieve metabooliet na orale toediening 5 resp. 1,7 maal hoger dan bij jonge mannelijke vrijwilligers (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De plasmaconcentraties van losartan zijn niet anders bij patiënten met een creatinineklaring boven 10 ml/minuut. In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie is de AUC van losartan ongeveer 2 maal hoger bij hemodialysepatiënten.

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

Losartan noch de actieve metabooliet kan worden verwijderd door middel van hemodialyse.

#### Farmacokinetiek bij pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van losartan is onderzocht bij 50 hypertensieve pediatrische patiënten > 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 metabooliet uit losartan wordt gevormd. Uit de resultaten blijkt dat de farmacokinetische parameters van losartan ongeveer gelijk waren na orale toediening aan pasgeborenen en peuters, kleuters, schoolgaande kinderen en adolescenten. De farmacokinetische parameters voor de metabooliet verschilden sterker tussen de leeftijdsgroepen. Deze verschillen werden bij vergelijking van kleuters en adolescenten statistisch significant. De blootstelling in pasgeborenen/peuters was relatief hoog.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens uit conventioneel onderzoek naar algemene 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 als andere stoffen met een direct effect op het renine-angiotensinesysteem blijkt losartan ongunstige bijwerkingen op de laatfoetale ontwikkeling te induceren die leiden tot dood en misvorming van de foetus.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Kern:**

Lactose

Gepregelatiniseerd zetmeel

Povidon K-90 (E1201)

Colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Talk (E553b)

Magnesiumstearaat (E572)

**Filmomhulsel:**

Hydroxypropylcellulose (E463)

Hypromellose (E464)

Polyethyleenglycol 400

Titaandioxide (E171)

Talk (E553b)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doorzichtige 250µ Polyvinylchloride (PVC) filmomhuld met 90 gram per m<sup>2</sup> polyvinylidene chloride (PVdC) en 25µ aluminium blisterverpakking.

Inhoud van de verpakking:

Blisterverpakkingen van 21, 28, 30, 90 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

RVG 100041

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2010

Datum van laatste verlenging: 22 januari 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 24 januari 2025