


Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 1 van 19

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Losartankalium Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten
Losartankalium Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten
Losartankalium Aurobindo 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Losartankalium Aurobindo 25 mg tablet bevat 25 mg losartan kalium, overeenkomstig met 22.9 mg of losartan.

Elke Losartankalium Aurobindo 50 mg tablet bevat 50 mg losartan kalium, overeenkomstig met 45.8 mg of losartan.

Elke Losartankalium Aurobindo 100 mg tablet bevat 100 mg losartan kalium, overeenkomstig met 91.7 mg of losartan.

Hulpstof met bekend effect:

Elke Losartankalium Aurobindo 25 mg tablet bevat 20 mg lactosemonohydraat.

Elke Losartankalium Aurobindo 50 mg tablet bevat 40 mg lactosemonohydraat.

Elke Losartankalium Aurobindo 100 mg tablet bevat 80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Losartankalium Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ovaalvormige, bolronde filmomhulde tabletten met inscriptie '5' en '7' aan beide zijden van de breukstreep aan één kant en 'J' met een breukstreep aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses. De grootte is 8,1 mm x 4,1 mm.

Losartankalium Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ovaalvormige, bolronde filmomhulde tabletten met inscriptie 'E' aan één kant en '4' en '6' gescheiden door een breukstreep aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses. De grootte is 10,3 mm x 5,4 mm.


Losartankalium Aurobindo 100 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ovaalvormige, bolronde filmomhulde tabletten met inscriptie 'E' aan één kant en '47' aan de andere kant. De grootte is 13,1 mm x 6,9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen en adolescenten van 6 - 18 jaar.

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 2 van 19

- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2-diabetes mellitus met proteïnurie $\geq 0,5$ g/dag als onderdeel van een antihypertensieve behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Behandeling van chronisch hartfalen bij volwassen patiënten als behandeling met angiotensineconversie-enzym (ACE)-remmers op grond van een onverenigbaarheid, *met name hoest*, of contra-indicatie ongeschikt wordt geacht. Patiënten met hartfalen die met een ACE-remmer gestabiliseerd zijn, moeten niet naar losartan worden overgezet. Patiënten moeten een linkerventrieklejectiefraction $\leq 40\%$ hebben en onder behandeling klinisch stabiel zijn en op een vastgesteld behandelschema voor 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 kan worden toegediend met andere antihypertensiva, met name diuretica (bv. hydrochloorthiazide) (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Hypertensieve type II diabetici met proteïnurie ≥ 0.5 g/dag

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

Hartfalen

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

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

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


Bijzondere populaties

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie

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

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten

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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 3 van 19

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Pediatische patiënten

6 maanden tot 6 jaar

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

6 jaar tot 18jaar

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 1 dd). 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, omdat de gegevens bij deze patiëntengroepen beperkt zijn.

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m², 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).

Gebruik bij ouderen

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

Losartankalium Aurobindo tabletten zijn beschikbaar in 25 mg, 50 mg en 100 mg.

Wijze van toediening

Losartan tabletten moeten heel ingenomen worden met een glas water.

Losartan tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties


Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubrieken 4.4 en 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Ernstige leverfunctiestoornis.

Het gelijktijdig gebruik van Losartankalium Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 4 van 19

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.

Gestoorde elektrolytenhuishouding

Een gestoorde elektrolytenhuishouding komt vaak voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met of zonder diabetes, en moet behandeld worden. In een klinische studie bij type 2-diabetici met nefropathie was de incidentie van hyperkaliëmie in de groep behandeld met losartan hoger dan in de placebogroep (zie rubriek 4.8). Daarom moeten de plasmaconcentraties van het kalium en de creatinineklaringwaarden zorgvuldig worden gecontroleerd. Vooral patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik van losartan en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium, of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprim-bevattende geneesmiddelen) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornis

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

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


Nierfunctiestoornis

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensinesysteem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierfalen gemeld (met name bij patiënten bij wie de nierfunctie afhangt van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, zoals die met ernstige hartinsufficiëntie of eerder bestaande nierdysfunctie). Net als met andere geneesmiddelen die het renineangiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden zijn er ook verhogingen in het bloedureum en serumcreatinine gemeld bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één enkele nier; deze veranderingen in nierfunctie kunnen bij stopzetting van de behandeling reversibel zijn. Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één enkele nier moet losartan met voorzichtigheid worden toegepast.

Gebruik bij pediatrie patiënten met een nierfunctiestoornis

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/ min/ 1.73 m², 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 waarin ook andere aandoeningen (koorts, dehydratie) aanwezig zijn die de nierfunctie kunnen verminderen.

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 5 van 19

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

Coronaire hartziekten en cerebrovasculaire ziekte

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

Hartfalen

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

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

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

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

Hulpstoffen

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


Zwangerschap

Therapie met losartan moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met losartan noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met losartan onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Andere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

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

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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 6 van 19

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


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

Losartan wordt voornamelijk door cytochroom-P450 (CYP) 2C9 omgezet in de actieve carboxylzuurmetabooliet. In een klinisch onderzoek bleek dat fluconazol (remmer van CYP2C9) 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. De klinische relevantie van dat effect is onbekend. Er werd geen verschil in blootstelling vastgesteld bij gelijktijdige behandeling met fluvastatine (zwakke remmer van CYP2C9).

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

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

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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 7 van 19

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).

Grapefruitsap 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 grapefruitsap moet worden vermeden tijdens het gebruik van losartan tabletten.

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 is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisten therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).


Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

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

Borstvoeding

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

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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 8 van 19

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

4.8 Bijwerkingen

Losartan is in klinisch onderzoek als volgt bestudeerd:

- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij > 3000 volwassen patiënten van 18 jaar of ouder met essentiële hypertensie
- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 177 pediatrische hypertensiepatiënten van 6 tot 16 jaar
- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij > 9000 hypertensiepatiënten van 55 tot 80 jaar met linkerventrikelhypertrofie (zie LIFE-studie, rubriek 5.1)
- in gecontroleerde klinische onderzoeken bij > 7700 volwassen patiënten met chronisch hartfalen (zie ELITE I-, ELITE II- en HEAAL-studie, rubriek 5.1)
- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij > 1500 type 2-diabetici van 31 jaar of 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. Frequentie van bijwerkingen waargenomen tijdens placebogecontroleerde klinische onderzoeken en post-marketingervaring.

Bijwerking	Frequentie van bijwerking per indicatie				Overige Postmarketing ervaring
	Hypertensie	Hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie	Chronisch hartfalen	Hypertensie en type 2 diabetes met nierziekte	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					
anemie			vaak		frequentie niet bekend
trombocytopenie					frequentie niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen					
overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties, angio-oedeem* en vasculitis**					zelden
Psychische stoornissen					
depressie					frequentie niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen					
duizeligheid	vaak	vaak	vaak	vaak	
slaperigheid	soms				
hoofdpijn	soms		soms		
slaapstoornissen	soms				
paresthesie			zelden		
migraine					frequentie niet bekend

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 9 van 19

dysgeusie					frequentie niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					
vertigo	vaak	vaak			
tinnitus					frequentie niet bekend
Hartaandoeningen					
palpitaties	soms				
angina pectoris	soms				
syncope			zelden		
atriumfibrilleren			zelden		
cerebrovasculair accident			zelden		
Bloedvataandoeningen					
(orthostatische) hypotensie (met inbegrip van dosis-gerelateerde orthostatische effecten)	soms		vaak	vaak	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
dyspneu			soms		
hoest			soms		frequentie niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen					
buikpijn	soms				
obstipatie	soms				
diarree			soms		frequentie niet bekend
misselijkheid			soms		
braken			soms		
Intestinaal angio-oedeem					zelden
Lever- en galaandoeningen					
pancreatitis					frequentie niet bekend
hepatitis					zelden
abnormale leverfunctie					frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen					
urticaria			soms		frequentie niet bekend
pruritus			soms		frequentie niet bekend
uitslag	soms		soms		frequentie niet bekend
fotosensitiviteit					frequentie niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					
myalgie					frequentie niet bekend
artralgie					frequentie niet bekend
rabdomyolyse					frequentie niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen					
nierfunctiestoornis			vaak		
nierfalen			vaak		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
erectiestoornis/impotentie					frequentie niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
asthenie	soms	vaak	soms	vaak	
vermoeidheid	soms	vaak	soms	vaak	

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 10 van 19

oedeem	soms				
malaise					frequentie niet bekend
Onderzoeken					
hyperkaliëmie	vaak		soms †	vaak ‡	
verhoogd alanine aminotransferase (ALAT) [§]	zelden				
verhoogd bloedureum, serumcreatinine en serumkalium			vaak		
hyponatriëmie					frequentie niet bekend
hypoglykemie				vaak	

* Waaronder zwelling van de larynx, glottis, gezicht, lippen, farynx en/of tong (wat luchtwegobstructie veroorzaakt); bij sommige van deze patiënten is in het verleden angio-oedeem gemeld in samenhang met de toediening van andere geneesmiddelen waaronder ACE-remmers

** Waaronder Henoch-Schönlein purpura

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

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

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

§ Trad meestal niet meer op na stopzetting

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

Nier- en urinewegaandoeningen:

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

Pediatrie patiënten


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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Verschijnselen van intoxicatie

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 11 van 19

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 cardiovasculaire systeem moet prioriteit krijgen. Na orale inname is toediening van een voldoende hoge dosis geactiveerde kool geïndiceerd. Daarna moeten de vitale parameters zorgvuldig worden gecontroleerd. Waar nodig moeten de vitale parameters worden gecorrigeerd.

Noch losartan noch de actieve metaboliet kunnen door hemodialyse worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Losartan is een synthetische orale angiotensine II receptor (type AT1)-antagonist. Angiotensine II, een krachtige vaatvernauwende stof, is het primaire actieve hormoon van het renine-angiotensinesysteem en een belangrijke determinant in de pathofysiologie van hypertensie.


Angiotensine II bindt zich aan de AT1 receptor, die in vele weefsels wordt aangetroffen (bv. vasculaire gladde spieren, de bijnieren, de nieren en het hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, waaronder vasoconstrictie en de afgifte van aldosteron. Ook stimuleert angiotensine II de proliferatie van gladde spiercellen.

Losartan blokkeert selectief de 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 synthesroute.

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

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

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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 12 van 19

Hypertensiestudies

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

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

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

LIFE-studie

De Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE-studie) was een gerandomiseerd, trippelblind, met actieve stof gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan losartan 50 mg 1 dd of atenolol 50 mg 1 dd. Als de streefbloeddruk (< 140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd; zonodig werd de dosis losartan of atenolol dan nog verhoogd naar 100 mg 1 dd. Om de streefbloeddruk te bereiken, werden waar nodig andere antihypertensiva toegevoegd, maar geen ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten of bètablokkers.

De gemiddelde duur van opvolging was 4,8 jaar.

Het primaire eindpunt was een samengestelde van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gemeten op grond van vermindering van gecombineerde incidentie van cardiovasculaire sterfte, beroerte en myocardinfarct. In beide groepen werd de bloeddruk significant naar een vergelijkbaar niveau verlaagd. Behandeling met losartan gaf een risicoreductie van 13,0 % ($p=0,021$, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) versus atenolol voor patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten.


Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een vermindering in de incidentie van beroerte.

Behandeling met losartan verminderde het risico op beroerte met 25 % t.o.v. atenolol ($p=0,001$, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequentie van cardiovasculaire sterfte en myocardinfarct was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen.

Ras

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

RENAAL-studie

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 13 van 19

De Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)-studie was een wereldwijd gecontroleerd klinisch onderzoek bij 1513 type 2-diabetici met proteïnurie, met of zonder hypertensie. 751 Patiënten werden met losartan behandeld. Het doel van de studie was een nefroprotectief effect van kaliumlosartan aan te tonen naast dat van het gunstige effect van bloeddrukverlaging alleen.

Patiënten met proteïnurie en een serumcreatinine van 1.3 – 3.0 mg/dl werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg 1 dd, waar nodig getitreerd om een bloeddrukreactie te verkrijgen, of naar placebo, tegen de achtergrond van conventionele antihypertensieve therapie exclusief ACEremmers en angiotensine II-antagonisten.

De onderzoekers werden geïnstrueerd om waar nodig de studiemedicatie naar 100 mg/dag te titreren; 72 % van de patiënten gebruikten het grootste deel van de tijd de dosis 100 mg/dag. Andere antihypertensiva (diuretica, calciumantagonisten, alfa- en bètareceptorblokkers en ook centraal werkende antihypertensiva) waren als aanvullende behandeling toegestaan afhankelijk van de behoefte in beide groepen. Patiënten werden tot 4,6 jaar gevolgd (gemiddeld 3,4 jaar).

Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van verdubbeling van het serumcreatinine, nierfalen in het eindstadium (dialyse of transplantatie nodig) of dood.

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


In dit onderzoek werd losartan over het algemeen goed verdragen, wat blijkt uit het aantal stopzettingen wegens bijwerkingen dat vergelijkbaar was met de placebogroep.

HEAAL Study

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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 14 van 19

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-studies

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

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

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

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

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


Pediatrische patiënten

Hypertensie bij pediatrische patiënten

Het antihypertensieve effect van losartan is vastgesteld in een klinisch onderzoek bij 177 hypertensieve kinderen van 6 tot 16 jaar met een lichaamsgewicht > 20 kg en een glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73m². Patiënten die tussen 20 en 50 kg wogen kregen hetzij 2,5, 25 of 50 mg losartan per dag en patiënten die meer wogen dan 50 kg kregen 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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 15 van 19

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

Samenvattend: de resultaten van de veiligheidsextensie laten zien dat losartan goed verdragen werd en tot aanhoudende verlagingen van proteïnurie leidde zonder waarneembare verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) gedurende 3 jaar. Voor normotensieve patiënten (n=205) had enalapril een numeriek groter effect dan losartan op proteïnurie (-33,0 % (95 %-BI -47,2; -15,0) vs. -16,6 % (95 %-BI -34,9; 6,8)) en op de GFR (9,4 (95 %-BI 0,4; 18,4) vs. -4,0 (95 %-BI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m²). 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/1,73m².

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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 16 van 19

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.

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.

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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 17 van 19

beschikbaarheid van losartan tabletten is ongeveer 33 %. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metaboliet worden na 1 uur resp. 3-4 uur bereikt.

Distributie

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

Biotransformatie

Ongeveer 14 % van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt in de actieve metaboliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van ¹⁴C-gelabeld kaliumlosartan wordt circulerende plasmadioactiviteit voornamelijk aan losartan en de actieve metaboliet toegeschreven. Bij ongeveer 1 % van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in de actieve metaboliet minimaal.

Naast de actieve metaboliet worden er ook inactieve metabolieten gevormd.

Eliminatie

De plasmaklaring van losartan en de actieve metaboliet is ongeveer 600 ml per minuut resp. 50 ml per minuut. De renale klaring van losartan en de actieve metaboliet is ongeveer 74 ml per minuut resp. 26 ml per minuut.

Na orale toediening van losartan wordt ongeveer 4 % van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden en wordt ongeveer 6 % van de dosis als actieve metaboliet in de urine uitgescheiden. De farmacokinetiek van losartan en de actieve metaboliet is tot 200 mg lineair met oraal kaliumlosartan.

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

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

Eigenschappen bij patiënten


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

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

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

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

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

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 18 van 19

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

Farmacokinetiek bij pediatrische patiënten

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

Uit de resultaten blijkt dat in alle leeftijdsgroepen de actieve metaboliet uit losartan gevormd wordt. Na toediening aan pasgeborenen en peuters, kleuters, schoolgaande kinderen en adolescenten waren de resultaten voor de farmacokinetische parameters van losartan ongeveer gelijk. De farmacokinetische parameters voor de metaboliet verschilden sterker tussen de leeftijdsgroepen. Deze verschillen werden bij vergelijking van kleuters en adolescenten statistisch significant. De blootstelling in pasgeborenen/peuters was relatief hoog.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Cellulose, microkristallijn
Lactosemonohydraat
Gepregelatiniseerd zetmeel (maizetmeel)
hydroxypropylcellulose, laag gesubstitueerd
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)


6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Losartankalium Aurobindo 25 mg/50 mg/100 mg, filmomhulde tabletten RVG 105815, 105818, 105819	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502 Pag. 19 van 19

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opaque wit PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen:

Verpakkingsgrootte:

Voor 25 mg: 28, 56, 98 en 100 filmomhulde tabletten

Voor 50 en 100 mg: 28, 30, 56, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten

HDPE fles met polypropyleendop:

Verpakkingsgrootte: 30 en 1000 filmomhulde 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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

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

RVG 105815 Losartankalium Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten
RVG 105818 Losartankalium Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten
RVG 105819 Losartankalium Aurobindo 100 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2010
Datum van laatste verlenging: 6 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 januari 2025