

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Losartankalium 25 mg PCH bevat 25 mg losartan (als kaliumzout).
Elke tablet Losartankalium 50 mg PCH bevat 50 mg losartan (als kaliumzout).
Elke tablet Losartankalium 100 mg PCH bevat 100 mg losartan (als kaliumzout).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet Losartankalium 25 mg PCH bevat 4,50 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet Losartankalium 50 mg PCH bevat 9 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet Losartankalium 100 mg PCH bevat 18 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Losartankalium 25 mg PCH:

Witte, ovale, licht gebogen filmomhulde tabletten, met aan de ene zijde van de tablet een "2" aan de ene kant van de breukstreep en een "5" aan de andere kant. De andere zijde van de tablet heeft een breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Losartankalium 50 mg PCH:

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

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Losartankalium 100 mg PCH:

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

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 2

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 proteinurie $\geq 0,5$ g/dag als onderdeel van 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 linkerventrikeljectiefractie ≤ 40 % hebben en onder behandeling klinisch stabiel zijn.
- 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 eenmaal daags. Het maximale bloeddrukverlagende effect wordt drie tot zes weken na aanvang van de therapie bereikt. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij verhoging van de dosis naar 100 mg eenmaal daags ('s ochtends).

Losartankalium PCH kan worden toegediend met andere antihypertensiva, met name diuretica (bijvoorbeeld hydrochloorthiazide) (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Hypertensiepatiënten met type 2-diabetes mellitus met proteinurie $\geq 0,5$ g/dag

De gebruikelijke aanvangsdosering is 50 mg eenmaal daags. Vanaf een maand na instelling van de therapie kan de dosis op geleide van de bloeddrukreactie worden verhoogd naar 100 mg eenmaal daags.

Losartankalium PCH kan met andere antihypertensiva worden toegediend (bijvoorbeeld diuretica, calciumantagonisten, alfa- of bètablokkers, en centraal werkende middelen) (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1) en met insuline en andere veel gebruikte hypoglycemia (bijvoorbeeld 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), voorzover de patiënt dat verdraagt.

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 3

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

De gebruikelijke aanvangsdosering is 50 mg Losartankalium PCH eenmaal daags. Op geleide van de bloeddrukreactie dient een lage dosis hydrochloorthiazide te worden toegevoegd en/of dient de dosis Losartankalium PCH tot 100 mg eenmaal daags te worden verhoogd.

Bijzondere populaties

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie

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

Gebruik door patiënten met een nierfunctie- en leverfunctiestoornis

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

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis in de voorgeschiedenis moet een lagere dosis worden overwogen. Er is geen therapeutische ervaring met patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom wordt losartan gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

6 maanden tot 6 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van losartan 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 tot 18 jaar

Voor patiënten die tussen de 20 en 50 kg wegen en die tabletten kunnen slikken is de aanbevolen dosering 25 mg 1 dd (in uitzonderlijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 50 mg 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 door ouderen

Alhoewel bij patiënten ouder dan 75 jaar moet worden overwogen de behandeling met 25 mg in te

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 4

stellen, is dosisaanpassing voor ouderen meestal niet nodig.

Wijze van toediening

Losartankalium PCH tabletten moeten worden ingenomen met een glas water.
Losartankalium PCH kan 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 rubriek 4.4 en 4.6)
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Het gelijktijdig gebruik van Losartankalium PCH met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Patiënten met angio-oedeem (zwellings van gezicht, lippen, keel en/of tong) in de voorgeschiedenis moeten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Hypotensie en gestoorde elektrolyten/vochthuishouding

Symptomatische hypotensie, met name na de eerste dosis en na verhoging van de dosis, kan optreden bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie door krachtige diureticabehandeling, een zoutarm dieet, diarree of braken. Deze omstandigheden dienen in het algemeen te worden gecorrigeerd voordat losartan wordt toegediend, of er moet een lagere aanvangsdosering worden toegepast (zie rubriek 4.2). Dit geldt ook voor kinderen van 6 tot 18 jaar oud.

Verstoorde elektrolytenhuishouding

Een verstoorde 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 met losartan behandelde groep hoger dan in de placebogroep (zie rubriek 4.8). Daarom moeten de plasmaconcentraties van het kalium en de creatinineklaringswaarden nauwlettend worden gecontroleerd, vooral bij patiënten met hartfalen en creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik van losartan en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium, of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld trimethoprimbevattende geneesmiddelen) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5)

Leverinsufficiëntie

Omdat uit farmacokinetische gegevens blijkt dat bij patiënten met cirrose de plasmaconcentratie van losartan significant verhoogd is, moet een lagere dosis worden overwogen bij patiënten met een

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 5

leverfunctiestoornis in de voorgeschiedenis. Er is geen therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom moet losartan niet worden toegediend aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2). Losartan wordt ook niet aanbevolen bij kinderen met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2)

Nierinsufficiëntie

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

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

Losartan moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een bilaterale stenose van de arteriae renales of een stenose van de arterie naar één enkele nier.

Gebruik bij kinderen met een nierinsufficiëntie

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 dat ook andere aandoeningen (koorts, dehydratie) aanwezig zijn die de nierfunctie kunnen verminderen.

Gelijktijdig gebruik van losartan met ACE-remmers blijkt de nierfunctie te verslechteren. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Niertransplantatie

Er is geen ervaring bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Primair hyperaldosteronisme

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

Coronaire hartaandoeningen en cerebrovasculaire aandoeningen

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

Hartfalen

Bij patiënten met hartfalen, met of zonder nierfunctiestoornis, bestaat er – net als bij andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden - een risico op ernstige arteriële

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 6

hypotensie en (vaak acute) nierfunctiestoornis.

Er is niet voldoende therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met hartfalen dat gepaard gaat met een ernstige nierfunctiestoornis, bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse IV) én bij patiënten met hartfalen en symptomatische levensbedreigende aritmieën.

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

Hulpstoffen

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

Zwangerschap

Er moet niet worden gestart met losartan tijdens de zwangerschap. Tenzij het voortzetten van de losartan behandeling noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden omgezet op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met losartan onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

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

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

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

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

Overige waarschuwingen en voorzorgen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 7

Andere antihypertensiva kunnen het bloeddruk-verlagende werking van losartan versterken. Gelijktijdig gebruik met andere middelen die de bijwerking hypotensie 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 klinische studie veroorzaakte fluconazol (een CYP2C9-remmer) een daling van de hoeveelheid actieve metabooliet van ongeveer 50%. Gelijktijdige toediening van losartan en rifampicine (induceerder van metabolisme enzymen) leidde tot een daling van 40% in de plasmaconcentratie van de actieve metabooliet. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Bij gelijktijdige toediening van fluvastatine (een zwakke CYP2C9-remmer) werd geen verschil waargenomen.

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 8

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogenen 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-receptor antagonist (AIIIRAs) 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-receptor antagonist therapie 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

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptor antagonist gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie 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 rubriek 4.3 en 4.4)

Borstvoeding

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Losartan is als volgt in klinische studies onderzocht:

- gecontroleerde klinische studie in >3000 volwassen patiënten van 18 jaar en ouder voor essentiële hypertensie
- gecontroleerde klinische studie in 177 hypertensieve pediatrische patiënten van 6 tot 16 jaar oud

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 9

- gecontroleerde klinische studie in >9000 hypertensieve patiënten van 55 tot 80 jaar oud met linker ventrikel hypertrofie (zie LIFE onderzoek, rubriek 5.1)
- gecontroleerde klinische studie in >7700 volwassen patiënten met chronisch hartfalen (zie ELITE I, ELITE II, en HEAAL onderzoek, rubriek 5.1)
- gecontroleerde klinische studie in >1500 patiënten met Type II diabetes van 31 jaar of ouder met proteïnurie (zie RENAAL onderzoek, rubriek 5.1).

In deze klinische onderzoeken was de meest voorkomende bijwerking duizeligheid.

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

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1. De frequentie van bijwerkingen zoals vastgesteld in placebo gecontroleerde klinische studies en post marketing ervaring.

Bijwerking	Frequentie van de bijwerking per indicatie				Anders Post marketing ervaring
	Hypertensie	hypertensieve patiënten met linker ventrikel hypertrofie	Chronisch hartfalen	Hypertensie en diabetes type 2 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		

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 10

migraine					frequentie niet bekend
dysgeusie					frequentie niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					
vertigo	vaak	vaak			
tinnitus					frequentie niet bekend
Hartaandoeningen					
palpitaties	soms				
angina pectoris	soms				
syncope			zelden		
arteriële fibrillaties			zelden		
cerebrovasculair accident			zelden		
Bloedvataandoeningen					
(orthostatische) hypotensie (waaronder doseringsgerelateerde orthostatische effecten)	soms		vaak	vaak	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					
dyspneu			soms		
hoesten			soms		frequentie niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen					
buikpijn	soms				
obstipatie	soms				
diarree			soms		frequentie niet bekend
misselijkheid			soms		
overgeven			soms		
Lever- en galaandoeningen					
pancreatitis					frequentie niet bekend
hepatitis					zelden
afwijkende leverfunctie					frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen					
urticaria			soms		frequentie niet bekend
pruritus			soms		
uitslag	soms		soms		frequentie niet bekend
fotosensitiviteit					frequentie niet

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 11

					bekend
Skeletspier- en bindweefselaandoeningen					
myalgie					frequentie niet bekend
artralgie					frequentie niet bekend
rabdomyolyse					frequentie niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen					
nierfunctiestoornis			vaak		
nierfalen			vaak		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen					
erectiestoornissen impotentie					frequentie niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					
asthenie	soms	vaak	soms	vaak	
vermoeidheid	soms	vaak	soms	vaak	
oedeem	soms				
malaise					frequentie niet bekend
Onderzoeken					
hyperkalemie	vaak		soms [†]	vaak [‡]	
verhoogd alanine aminotransferase (ALT) [§]	Zelden				
verhoogd bloed ureum, serum creatine, en serumkalium			vaak		
hyponatriëmie					frequentie niet bekend
hypoglykemie				vaak	

* Inclusief zwelling van het strottenhoofd, glottis, gezicht, lippen, farynx en/of tong (waardoor een luchtwegobstructie ontstaat), bij sommige van deze patiënten is angio-oedeem gemeld in het verleden wat in verband stond met de toediening van andere geneesmiddelen waaronder ACE-remmers

* Waaronder Henoch-Schönlein purpura

|| Vooral bij patiënten met intravasculaire uitputting, bijvoorbeeld patiënten met ernstig hartfalen of patiënten die een behandeling met een hoge doses diuretica krijgen

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

‡ In een klinische studie bij type 2-diabetici met nefropathie kreeg 9,9% van de patiënten die behandeld werden met losartan tabletten hyperkaliëmie > 5,5 mmol/l en 3,4% van de patiënten behandeld met placebo

§ Verdwenen meestal na stopzetting

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

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 12

patiënten die een placebo kregen (frequenties niet bekend): rugpijn, infectie van de urinewegen, en griep-achtige symptomen.

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingen profiel 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

Symptomen van intoxicatie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar over overdosering bij mensen. De meest voorkomende symptomen bij een overdosering zijn hypotensie en tachycardie. Bradycardie kan voorkomen als gevolg van parasympatische (vagale) stimulatie.

Behandeling van intoxicatie

Als symptomatische hypotensie voorkomt moet een ondersteunende behandeling worden gestart. De maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van inname van het geneesmiddel en de aard en ernst van de symptomen. Prioriteit moet worden gegeven aan stabilisering van het cardiovasculaire systeem. Na orale inname is toediening van voldoende actieve kool geïndiceerd. Daarna moeten de vitale functies nauwlettend worden bewaakt. Indien nodig moeten de vitale parameters worden hersteld.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme

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

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 13

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, bijnieren, nieren en hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, waaronder vasoconstrictie en de afgifte van aldosteron. Ook stimuleert angiotensine II de proliferatie van gladde spiercellen.

Losartan blokkeert selectief de AT₁-receptor. *In vitro* en *in vivo* blokkeren losartan en zijn farmacologisch actieve carboxylzuurmetaboliet E-3174 elke fysiologisch relevante werking van angiotensine II, ongeacht zijn oorsprong of de syntheseroute.

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

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

Losartan en zijn belangrijkste actieve metaboliet hebben een veel grotere affiniteit voor de AT₁-receptor dan voor de AT₂-receptor. De actieve metaboliet is 10 tot 40 maal werkzamer dan losartan op gewichtsbasis.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensiestudies

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

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

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

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 14

LIFE-studie

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

De gemiddelde follow-up was 4,8 jaar.

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

Ras

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

RENAAL-studie

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

Het doel van de studie was om het nefroprotectieve effect van losartankalium aan te tonen, bovenop de bloeddrukdaling. Patiënten met proteïnurie en een serumcreatinine van 1,3-3,0 mg/dl werden willekeurig toegewezen aan eenmaal daags losartan 50 mg, indien nodig getitreerd om effect op de bloeddruk te bereiken, of placebo, naast conventionele antihypertensiva behalve ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten).

De onderzoekers waren geïnstrueerd om de studiemedicatie te titreren naar 100 mg per dag indien van toepassing; 72% van de patiënten gebruikte het grootste deel van de tijd 100 mg per dag. Andere antihypertensiva (diuretica, calciumantagonisten, alfa- en bètareceptorblokkers en ook centraal

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 15

werkzame antihypertensiva) waren toegestaan als aanvullende behandeling, afhankelijk van de noodzaak in beide groepen. De patiënten werden maximaal 4,6 jaar gevolgd (gemiddeld 3,4 jaar). Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van verdubbeling van de serumcreatinine, eindstadium van nierfalen (dialyse of transplantatie noodzakelijk) of overlijden.

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

De mortaliteit ongeacht de oorzaak was niet significant verschillend tussen de beide behandelgroepen. In deze studie werd losartan in het algemeen goed verdragen, hetgeen bleek uit het aantal patiënten dat stopte wegens bijwerkingen, dat vergelijkbaar was met de placebogroep.

HEAAL-studie

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

De patiënten werden meer dan 4 jaar gevolgd (gemiddeld 4,7 jaar). Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van alle oorzaken van overlijden of ziekenhuisopname door hartfalen. Uit de resultaten bleek dat behandeling met 150 mg losartan (828 voorvallen) versus 50 mg losartan (889 voorvallen) een risicoreductie van 10,1 % gaf ($p=0,027$ 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,82-0,99) in het aantal patiënten dat het samengesteld eindpunt bereikte. Dit was vooral toe te schrijven aan een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames door hartfalen. Behandeling met 150 mg losartan verminderde het risico van ziekenhuisopname door hartfalen met 13,5 % in vergelijking tot 50 mg losartan ($p=0,025$ 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,76-0,98). Het aantal patiënten dat kwam te overlijden, ongeacht de oorzaak, verschilde tussen de twee behandelingsgroepen niet significant. Nierfunctiestoornis, hypotensie en hyperkaliëmie kwamen vaker voor in de 150 mg groep dan in de 50 mg groep, maar deze bijwerkingen leidden niet tot significant meer stopzettingen van de behandeling dan in de 150 mg groep.

ELITE I- en ELITE II- studie

In de ELITE-studie, 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 langetermijnverandering in de nierfunctie. De waarneming in de ELITE-studie dat in vergelijking met captopril, losartan het risico op

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 16

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 eenmaal daags (aanvangsdosis 12,5 mg, getitreerd naar 25 mg, dan 50 mg eenmaal daags) vergeleken met captopril 50 mg, driemaal daags (aanvangsdosis 12,5 mg, getitreerd naar 25 mg, en dan 50 mg, driemaal daags). Het primaire eindpunt van dit prospectieve onderzoek was mortaliteit door alle oorzaken.

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

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

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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-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.

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 17

Pediatische patiënten

Hypertensie bij kinderen

Het antihypertensieve effect van losartankalium is vastgesteld in een klinisch onderzoek bij 177 hypertensieve kinderen van 6 - 16 jaar oud met een lichaamsgewicht > 20 kg en een glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73m². 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-actierelatie was zeer duidelijk bij vergelijking van de groep met de lage dosis en de groep met de middendosis (periode I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), maar zwakte af bij vergelijking van de groep met de middendosis en de groep met de hoge dosis (periode I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). De laagste onderzochte doses, 2,5 en 5 mg, overeenkomend met een gemiddelde dagelijkse dosis van 0,07 mg/kg, leken geen consistente bloeddrukverlagende werkzaamheid te geven.

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

De langetermijneffecten van losartan op de groei, puberteit en algehele ontwikkeling zijn niet onderzocht. De langetermijneffectiviteit van antihypertensieve therapie met losartan in de jeugd om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te verminderen is ook niet vastgesteld.

Bij hypertensieve (n=60) en normotensieve (n=246) kinderen met proteïnurie is het effect van losartan op proteïnurie beoordeeld in een 12-weeks, met placebo en actieve stof (amlodipine) gecontroleerd klinisch onderzoek. Proteïnurie werd gedefinieerd als urinaire eiwit/creatinineratio van $\geq 0,3$. De hypertensieve patiënten (leeftijd 6-18 jaar) werden gerandomiseerd naar hetzij losartan (n=30) of amlodipine (n=30). De normotensieve patiënten (leeftijd 1-18 jaar) werden gerandomiseerd naar hetzij losartan (n=122) of placebo (n=124). Losartan werd gegeven in doses van 0,7 mg/kg tot 1,4 mg/kg (tot een maximumdosis van 100 mg per dag). Amlodipine werd gegeven in doses van 0,05 mg/kg tot 0,2 mg/kg (tot een maximumdosis van 5 mg per dag).

In het algemeen hadden patiënten die losartan kregen na 12 weken behandeling een statistisch significante verlaging t.o.v. baseline in proteïnurie van 36 % versus 1 % verhoging in de placebo/amlodipinegroep ($p \leq 0,001$). Bij hypertensieve patiënten die losartan kregen, was er een vermindering van de proteïnurie t.o.v. de uitgangswaarde van -41,5 % (95 %-BI -29,9;-51,1) tegen +2,4 % (95 %-BI -22,2;14,1) in de amlodipinegroep. De afname van zowel de systolische bloeddruk als de

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 18

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 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.

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 19

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

Ongeveer 14 % van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt in de actieve metabooliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van ^{14}C -gelabeld losartankalium wordt de circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en de actieve metabooliet toegeschreven. Bij ongeveer 1 % van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in de actieve metabooliet minimaal. Naast de actieve metabooliet werden er inactieve metaboolieten gevormd.

Eliminatie

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

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

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

Bijzondere populaties

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

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 20

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 21

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose, (E460a)
Gepregelatineerd maiszetmeel
Magnesiumstearaat (E572)

Omhulling:

Polyvinyl alcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 3 jaar
HDPE flacon: 3 jaar
HDPE flacon: houdbaarheid na eerste opening van de container: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

25 mg:

witte PVC/PVdC/Al doordrukstrips, of
witte PVC/PE/PVdC/Al doordrukstrips, of
OPA/Alu/PVC/Al doordrukstrips

verpakkingsgrootten: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten, EAV-verpakkingen van 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

HDPE flacons met polypropyleen verzegelde (schroef) dop met droogmiddel: 30, 100 en 250 filmomhulde tabletten.

50 mg:

witte PVC/PVdC/Al doordrukstrips, of

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 22

witte PVC/PE/PVdC/Al doordrukstrips, of
OPA/Alu/PVC/Al doordrukstrips

verpakkingsgrootten: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 en 120 filmomhulde tabletten,
ziekenhuisverpakkingen van 280 (10x28) filmomhulde tabletten, EAV-verpakkingen van 50 (50x1)
filmomhulde tabletten.

HDPE flacons met polypropyleen verzegelde (schroef) dop met droogmiddel: 14, 30, 56, 90, 100 en 250
filmomhulde tabletten.

100 mg:

witte PVC/PVdC/Al doordrukstrips, of
witte PVC/PE/PVdC/Al doordrukstrips, of
OPA/Alu/PVC/Al doordrukstrips

verpakkingsgrootten: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 en 120 filmomhulde tabletten,
ziekenhuisverpakkingen van 280 (10x28) filmomhulde tabletten, EAV-verpakkingen van 50 (50x1)
filmomhulde tabletten.

HDPE flacons met polypropyleen verzegelde (schroef) dop met droogmiddel: 30, 56, 90, 100 en 250
filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden 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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 34188, filmomhulde tabletten 25 mg
RVG 34189, filmomhulde tabletten 50 mg
RVG 34190, filmomhulde tabletten 100 mg

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

LOSARTANKALIUM 25 – 50 – 100 MG PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 april 2021
Bladzijde : 23

VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 4 oktober 2007
Datum van laatste hernieuwing: 30 mei 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 16 juli 2021

0421.21v.AV