

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 2,5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor orale suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet met poeder voor orale suspensie levert 500 mg kaliumlosartan. Na reconstitutie bevat de suspensie per ml 2,5 mg kaliumlosartan.

Eén flesje gereconstitueerde suspensie (200 ml) bevat 500 mg kaliumlosartan.

Hulpstof:

De suspensie bevat per ml 0,296 mg methylhydroxybenzoaat, 0,041 mg propylhydroxybenzoaat, 50,6 mg sorbitol en 1,275 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor orale suspensie.

Wit tot gebroken wit poeder.

Het oplosmiddel is een troebele, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen, en bij kinderen en adolescenten van 6-18 jaar oud.
- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2-diabetes mellitus met proteïnurie $\geq 0,5$ g/dag als onderdeel van een antihypertensieve behandeling.
- 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. De patiënten moeten een linkerventrieklejectiefractie ≤ 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

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).

Hypertensieve type 2-diabetici met proteïnurie $\geq 0,5$ g/dag

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

Hartfalen

De gebruikelijke aanvangsdosis van losartan bij patiënten met hartfalen is 12,5 mg 1 dd. De dosis moet in het algemeen met wekelijkse intervallen worden getitreerd (d.w.z. 12,5 mg/dag, 25 mg/dag, 50 mg/dag, 100 mg/dag, tot een maximumdosis van 150 mg eenmaal per dag), voorzover 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 (bijvoorbeeld zij die met hoge doses diuretica worden behandeld) moet een aanvangsdosis van 25 mg 1 dd worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten

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

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens over de effectiviteit en veiligheid van losartan bij kinderen en adolescenten van 6-18 jaar oud voor de behandeling van hypertensie (zie rubriek 5.1). Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar bij hypertensieve kinderen ouder dan 1 maand (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten die tussen de 20 en 50 kg wegen is de aanbevolen dosering 0,7 mg/kg 1 dd (tot een maximum van 25 mg; in uitzonderlijke gevallen dat doeldoses boven 25 mg nodig zijn is de maximumdosis 50 mg). 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.

Voor patiënten die tabletten kunnen slikken, zijn er ook tabletten beschikbaar.

Losartan wordt niet aanbevolen: voor gebruik bij kinderen onder de 6 jaar oud, omdat er onvoldoende gegevens over veiligheid en/of werkzaamheid in deze patiëntengroep is.

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.

Toediening van de orale suspensie

Schud het gesloten flesje losartan orale suspensie goed voor gebruik. Druk de zuiger van de spuit zo ver mogelijk in. Doe de spuit in de fleshalsadapter tot fles en adapter stevig op elkaar zitten. Houd het geheel, spuit, adapter en fles, ondersteboven. Trek de zuiger uit om het geneesmiddel in de spuit op te trekken. Zet het geheel weer rechtop. Haal de spuit eraf en dien de medicatie toe. Doe de originele dop weer op de fles.

Losartan kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Voor reconstitutie, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubrieken 4.4 en 6.1).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Angio-oedeem. Patiënten bij wie in het verleden angio-oedeem is opgetreden (zwellen van het gezicht, lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8)

Hypotensie en gestoorde elektrolyten/vochthuishouding

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis en bij verhoging van de dosis, kan optreden bij patiënten bij wie sprake is van volume- en/of natriumdepletie door krachtige diuretische therapie, zoutbeperkt dieet, diarree of braken. Deze situatie moet voor toediening van losartan

worden gecorrigeerd, of er moet een lagere aanvangsdosis worden toegepast (zie rubriek 4.2). Dit geldt ook voor kinderen van 6 tot 18 jaar oud.

Gestoorde elektrolytenhuishouding

Een gestoorde elektrolytenhuishouding komt vaak voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met of zonder diabetes, en moet behandeld worden. In een klinische studie bij type 2-diabetici met nefropathie was de incidentie van hyperkaliëmie in de groep behandeld met losartan hoger dan in de placebogroep (zie rubriek 4.8). Daarom moeten de plasmaconcentraties van het kalium en de creatinineklaringwaarden zorgvuldig worden gecontroleerd. Vooral patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik van losartan en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en zoutvervangers met kalium wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Gebruik bij kinderen met een nierfunctiestoornis

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, omdat hier geen gegevens over zijn (zie rubriek 4.2). De nierfunctie moet tijdens behandeling met losartan regelmatig gecontroleerd worden, omdat deze kan verslechteren. Dit geldt met name als losartan wordt gegeven in situaties dat ook andere aandoeningen (koorts, dehydratie) aanwezig zijn die de nierfunctie kunnen verminderen.

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

Niertransplantatie

Er is geen ervaring bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Primaire hyperaldosteronisme

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

Coronaire hartziekten en cerebrovasculaire ziekte

Zoals met alle antihypertensieve geneesmiddelen kan overmatige bloeddruk daling 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 hartritme stoornissen. Daarom moet losartan bij deze patiëntengroepen 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.

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 II-antagonisten 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.

Hulpstoffen

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

Sorbitol/fructose-intolerantie

Het oplosmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen door fructose-intolerantie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

Methylhydroxybenzoaat en propylhydroxybenzoaat

Kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk later).

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 (kaliumsparende diuretica: amiloride, triamteren, spironolacton) of die het kalium kunnen verhogen (bv. heparine), kaliumsupplementen of zoutvervangers die kalium bevatten, leiden tot een verhoogd serumkalium. Co-medicatie wordt niet aangeraden.

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

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

Een dubbele blokkade (door bijvoorbeeld een ACE-remmer toe te voegen aan een angiotensine II-receptorantagonist) moet beperkt blijven tot afzonderlijk gedefinieerde patiënten bij wie de nierfunctie regelmatig wordt gecontroleerd. Uit enkele studies bij patiënten met een vastgestelde arterosclerotische aandoening, hartfalen of diabetes die gepaard gaat met orgaanbeschadiging, blijkt dat er een verband is tussen een dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en vaker voorkomende lage bloeddruk, flauwvallen, hyperkaliëmie en veranderingen in de nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dit in vergelijking met het gebruik van één middel voor het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

4.6 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

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 de behandeling of als de dosis is verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

Losartan is in klinisch onderzoek als volgt bestudeerd:

- in een gecontroleerd klinisch onderzoek > 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
- in gecontroleerde klinische onderzoeken bij > 7700 volwassen patiënten met chronisch hartfalen
- in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij > 1500 type 2-diabetici van 31 jaar of ouder met proteïnurie

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 ($\geq 1/1.000$ 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).

Hypertensie

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, vertigo	vaak
Hartaandoeningen	slaperigheid, hoofdpijn, slaapstoornissen	soms
Bloedvataandoeningen	palpitaties, angina pectoris	soms
	symptomatische hypotensie (vooral bij patiënten met intravasculaire volumedepletie, bv. bij patiënten met ernstig hartfalen of onder behandeling met hoge doses diuretica), dosisafhankelijke orthostatische effecten, uitslag	soms
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn, obstipatie	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie, vermoeidheid, oedeem	soms
Onderzoeken	hyperkaliëmie	vaak
	verhoogd alanine aminotransferase (ALT)*	zelden

* trad meestal niet meer op na stopzetting

Hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie

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

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

Chronisch hartfalen

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

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak
	hoofdpijn	soms
	paresthesie	zelden
Hartaandoeningen	syncope, atriumfibrilleren, cerebrovasculair accident	zelden
Bloedvataandoeningen	hypotensie, met inbegrip van orthostatische hypotensie	vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie	vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspnoe	soms
	hoest	

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	diarree, misselijkheid, braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	urticaria, pruritus, uitslag	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie/ vermoeidheid	soms
Onderzoeken	verhoogd bloedureum, serumcreatinine en serumkalium	soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hyperkaliëmie	soms*
Nier- en urinewegaandoeningen	nierfunctiestoornis nierfalen	vaak

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

Hypertensie en type 2-diabetes met nierziekte

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

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	vaak
Bloedvataandoeningen	hypotensie	vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie/vermoeidheid	vaak
Onderzoeken	hypoglykemie hyperkaliëmie*	vaak

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

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

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie	niet bekend
Hartaandoeningen	syncope, palpitaties	niet bekend
Bloedvataandoeningen	orthostatische hypotensie	niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	diarree	niet bekend
Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen	rugpijn	niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	urineweginfecties	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	griepachtige verschijnselen	niet bekend

Postmarketing ervaring

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

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie, trombocytopenie	niet bekend

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem waaronder zwelling van de larynx en glottis met luchtwegobstructie en/of zwelling van het gezicht, lippen, keel en/of tong; bij sommige van deze patiënten is in het verleden angio-oedeem gemeld in samenhang met de toediening van andere geneesmiddelen waaronder ACE-remmers; vasculitis, waaronder Henoch-Schönlein-purpura	zelden
Zenuwstelselaandoeningen	migraine	niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoest	niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree, pancreatitis	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	malaise	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	hepatitis	zelden
	abnormale leverfuncties	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	urticaria, pruritus, uitslag, fotosensitiviteit	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	myalgie, artralgie, rabdomyolyse	niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	erectiestoornis/impotentie	niet bekend
Psychische stoornissen	depressie	niet bekend
Onderzoeken	hyponatriëmie	niet bekend

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).

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

Verschijnselen van intoxicatie

De gegevens over een overdosering bij de mens zijn beperkt. De meest waarschijnlijke symptomen, afhankelijk van de mate van overdosering, zijn hypotensie, tachycardie. Als gevolg van parasympatische (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

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

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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 syntheseroute.

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

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

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

Hypertensiestudies

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

Stopzetting van 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 tot 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

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 115-265 $\mu\text{mol/l}$ werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg 1 dd, waar nodig getitreerd om een bloeddrukreactie te verkrijgen, of naar placebo, tegen de achtergrond van conventionele antihypertensieve therapie exclusief ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten.

De onderzoekers werden geïnstrueerd om waar nodig 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-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) bij 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 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-V) 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 6-16 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-reactierelatie was zeer duidelijk bij vergelijking van de groep met de lage dosis en de groep met de middendosis (periode I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), maar zwakte af bij vergelijking van de groep met de middendosis en de groep met de hoge dosis (periode I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). De laagste onderzochte doses, 2,5 en 5 mg, overeenkomend met een gemiddelde dagelijkse dosis van 0,07 mg/kg, leken geen consistente bloeddrukverlagende werkzaamheid te geven. Deze resultaten werden bevestigd tijdens periode II van het onderzoek waarin patiënten willekeurig werden toegewezen aan voortzetting van losartan of placebo, na drie weken therapie. Het verschil in bloeddrukverhoging vs. placebo was het grootste in de middendosisgroep (middendosis 6,70 mmHg vs. hoge dosis 5,38 mmHg). De stijging in dalwaarde van de diastolische bloeddruk was bij patiënten die placebo kregen en zij die met losartan in de laagste dosis in elke groep doorgingen gelijk, wat wederom aannemelijk maakt dat de laagste dosis in elke groep geen significant bloeddrukverlagend effect had.

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

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

In het algemeen hadden patiënten die losartan kregen na 12 weken behandeling een statistisch significante verlaging t.o.v. baseline in proteïnurie van 36 % versus 1 % verhoging in de

placebo/amlodipinegroep ($p \leq 0,001$). Bij hypertensieve patiënten die losartan kregen, was er een vermindering van de proteïnurie t.o.v. de uitgangswaarde van $-41,5\%$ (95 %-BI $-29,9$; $-51,1$) tegen $+2,4\%$ (95 %-BI $-22,2$; $14,1$) in de amlodipinegroep. De afname van zowel de systolische bloeddruk als de diastolische bloeddruk was in de losartangroep ($-5,5$ / $-3,8$ mmHg) groter dan in de amlodipinegroep ($-0,1$ / $+0,8$ mmHg). Bij normotensieve kinderen werd een geringe bloeddrukverlaging gezien in de losartangroep ($-3,7$ / $-3,4$ mmHg) versus placebo. Er werd geen significante correlatie tussen de afname in de proteïnurie en de bloeddruk opgemerkt, maar het is mogelijk dat de bloeddrukverlaging deels verantwoordelijk was voor de afname van de proteïnurie in de losartangroep. De langetermijneffecten van vermindering van proteïnurie bij kinderen is niet onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Verdeling

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

Biotransformatie

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

Naast de actieve metabooliet worden er ook inactieve metaboolieten gevormd.

Eliminatie

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

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

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

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

Eigenschappen bij patiënten

Bij oudere hypertensieve patiënten zijn de plasmaconcentraties losartan en actieve metabooliet 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 metabooliet tussen mannen en vrouwen niet verschilden.

Bij patiënten met lichte tot matige, door alcohol geïnduceerde levercirrose waren de plasmaconcentraties losartan en actieve metabooliet 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 metabooliet zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij hemodialysepatiënten niet anders.

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

Farmacokinetiek bij kinderen

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

Uit de resultaten blijkt dat in alle leeftijdsgroepen de actieve metabooliet 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 metabooliet verschilden sterker tussen de leeftijdsgroepen. Deze verschillen werden bij vergelijking van kleuters en adolescenten statistisch significant. De blootstelling in pasgeborenen/peuters was relatief hoog.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Poeder:

microkristallijne cellulose (E460)

lactosemonohydraat
gepregelatineerd maïszetmeel
magnesiumstearaat (E572)
hydroxypropylcellulose (E463)
hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)

Oplosmiddel:

microkristallijne cellulose
natriumcarboxymethylcellulose
watervrij citroenzuur
gezuiverd water
xanthangom (E415)
methylhydroxybenzoaat (E218)
natriumfosfaat monobasisch monohydraat
kaliumsorbaat (E202)
carrageen calciumsulfaat trinatriumfosfaat
smaakstof 'berry citrus sweet'
glycerine
propylhydroxybenzoaat (E216)
watervrij natriumcitraat
natriumsacharine
sorbitol (E420)
schuimremmende AF emulsie (bevat water, polydimethylsiloxaan, C-14-18, mono- en diglyceride, polyethyleenglycolstearaat en polyethyleenglycol)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie: 4 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Kit: bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bewaar de gereede suspensie in de koelkast bij 2 °C - 8 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking bevat:

- Een aluminiumsachet met 500 mg poeder kaliumlosartan. Het sachet bestaat uit de volgende materialen, van buiten naar binnen en laag die met product in contact komt: PET/inkt/kleefmiddel/folie/kleefmiddel/PE
- Een wit hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) flesje met 473 ml oplosmiddel
- Een amberkleurig doorzichtig of helder polyethyleentereftalaat (PET) flesje van 240 ml met polypropyleen kindresistente flesdop om de suspensie te mengen,

- Een polypropyleen spuit van 10 ml voor orale toediening, los verpakt met een lagedichtheidpolyethyleen indrukbare fleshalsadapter (push in bottle neck adapter – PIBA) in een polyzak.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel is de losartansuspensie een witte tot gebroken witte vloeistof

Reconstitutie van Cozaar orale suspensie [voor 200 ml suspensie met 2,5 mg/ml]:

Voeg 200 ml oplosmiddel toe aan de meegeleverde amberkleurige PET-fles van 240 ml. Tik voor openen zachtjes op het sachet om het materiaal los te maken. Doe voorzichtig de volledige inhoud van het sachet in de PET-fles met oplosmiddel; tik waar nodig tegen de zijkant van het sachet en houd deze ondersteboven. Het is normaal dat een kleine hoeveelheid poeder tegen de binnenwand van het sachet blijft plakken. Het sachet mag NIET uitgespoeld worden. Doe de schroefdop op de fles en meng de inhoud door goed te schudden. Na reconstitutie is een losartansuspensie een beige vloeistof. Verwijder de schroefdop, doe de fleshalsadapter op de fles en doe de dop weer terug op de fles. De suspensie kan tot 4 weken in de koelkast bij 2 °C - 8 °C bewaard worden. Schud de suspensie voor elk gebruik en zet deze direct terug in de koelkast.

Gooi oplosmiddel dat bij bereiding van de suspensie overblijft, weg.

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

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN HAARLEM

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

RVG 103001

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

13 februari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening: 15 september 2011 betreft 4.5