Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma ® 100 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma ® 100 mg Filmtabletten
Wirkstoff: Losartan-Kalium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma 100 mg Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium, entsprechend 91,5 mg Losartan

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma 100 mg Filmtablette enthält 109,3 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette
Weiße, ovale (Abmessungen: 15 mm x 8 mm), leicht beidseitig nach außen gewölbte Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete
- Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.
- Behandlung einer Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie ≥ 0,5 g/Tag als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).
- Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (bei erwachsenen Patienten), wenn die Behandlung mit einem "Angiotensin-Converting-Enzyme"(ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, *insbesondere Husten*, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40 % aufweisen sowie unter bestehender Therapie der chronischen Herzinsuffizienz klinisch stabil sein.
- Reduktion des Schlaganfallrisikos bei erwachsenen hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie (siehe Abschnitt 5. l: LIFE Studie, ethnische Zugehörigkeit).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Hypertonie
Die übliche Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt für die meisten Patienten 50 mg einmal täglich. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird etwa 3-6 Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Eine Erhöhung der Dosis auf 100 mg einmal täglich (morgens) kann bei manchen Patienten zu einem besseren Erfolg führen.

Losartan kann zusammen mit anderen Antihypertonika insbesondere Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid) gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Hypertoniepatienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie ≥ 0,5 g/Tag
Die übliche Anfangsdosis beträgt 50 mg einmal täglich. Die Dosis kann, abhängig von der Blutdrucksenkung, ab einem Monat nach Behandlungsbeginn auf 100 mg einmal täglich erhöht werden. Losartan kann sowohl zusammen mit anderen Antihypertonika (z. B. Diuretika, Kalziumantagonisten, Alpha- oder Betarezeptorenblockern sowie zentral wirksamen Antihypertonika) als auch mit Insulin und anderen häufig verwendeten Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen, Glitazonen und Glucosidasehemmern) gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Herzinsuffizienz
Die übliche Anfangsdosis von Losartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz beträgt 12,5 mg einmal täglich. Im Allgemeinen sollte die Dosis, abhängig von der individuellen Verträglichkeit, im Abstand von jeweils einer Woche (d. h. 12,5 mg täglich, 25 mg täglich, 50 mg täglich, 100 mg täglich, bis zu einer Maximaldosis von 150 mg einmal pro Tag) erhöht werden.

Reduktion des Schlaganfallrisikos bei hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie
Die übliche Anfangsdosis beträgt 50 mg Losartan einmal täglich. In Abhängigkeit vom Ansprechen des Blutdrucks sollte eine niedrige Dosis von Hydrochlorothiazid zusätzlich verabreicht und/oder die Dosis von Losartan auf 100 mg einmal täglich erhöht werden.

Besondere Patientengruppen
Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust:
Bei Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust (z. B. Patienten, die mit Diuretika in hohen Dosen behandelt werden), sollte eine Anfangsdosis von 25 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit Hämodialyse:
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit Hämodialyse ist keine Änderung der Anfangsdosierung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte sollte eine niedrigere Dosis in Betracht gezogen werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion. Daher ist Losartan bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

6 Monate bis unter 6 Jahre
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Losartan bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

6 Jahre bis 18 Jahre
Für Patienten, die Tabletten schlucken können, beträgt die empfohlene Dosierung 25 mg/einmal täglich bei einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg (In Ausnahmefällen kann die Dosis bis maximal 50 mg einmal täglich erhöht werden). Eine Dosisanpassung sollte entsprechend der erreichten Blutdrucksenkung erfolgen.

Bei Patienten über 50 kg beträgt die übliche Dosis 50 mg einmal täglich. In Ausnahmefällen kann die Dosis auf maximal 100 mg einmal täglich angehoben werden. Dosierungen über 1,4 mg/kg (oder über 100 mg) täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Die Anwendung von Losartan wird bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe begrenzt Daten zur Verfügung stehen.

Aufgrund fehlender Daten wird Losartan bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Losartan wird auch nicht bei Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten
Obwohl bei Patienten über 75 Jahren eine niedrigere Inititaldosis von 25 mg in Erwä-

Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma® 100 mg Filmtabletten

gung gezogen werden sollte, ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten im Allgemeinen nicht notwendig.

Art der Anwendung
Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma 100 mg Filmtabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma 100 mg Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.
Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
Schwere Einschränkung der Leberfunktion.
Die gleichzeitige Anwendung von Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma 100 mg Filmtabletten mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Überempfindlichkeit
Angioödem. Patienten mit einem angioneurotischen Ödem in der Vorgeschichte (Schwellungen von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts
Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Einnahme oder nach Erhöhung der Dosis, kann bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust und/oder Salzverlust durch forcierte Diurese oder hoch dosierte Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Diese Zustände sollten vor der Gabe von Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma 100 mg Filmtabletten ausgeglichen werden oder es sollte eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Dies gilt ebenso bei Kindern zwischen 6 und 18 Jahren.

Störungen des Elektrolythaushalts
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit oder ohne Diabetes mellitus liegt häufig ein Elektrolytungleichgewicht vor, das beachtet werden sollte. In einer klinischen Studie, die mit Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie durchgeführt wurde, trat bei der mit Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma 100 mg Filmtabletten behandelten Patientengruppe eine Hyperkaliämie häufiger auf als in der Plazebogruppe (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollten die Serum-Kaliumspiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig überwacht werden; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln und kaliumhaltigem Salzersatz oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Trimethoprim-haltige Arzneimittel) mit Losartan wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Intestinales Angioödem
Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Losartan behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Losartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Leberfunktionsstörungen
Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten, die zeigen, dass es zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Losartan bei Patienten mit Leberzirrhose kommt, sollte eine niedrigere Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte in Betracht gezogen werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit Losartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung. Daher darf Losartan Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Losartan wird bei Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen
Auf Grund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wurde über Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen berichtet (vor allem bei Patienten, deren Nierenfunktion abhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist, wie bei schwerer Herzinsuffizienz oder einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung). Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere ein Anstieg von Blut-Harnstoff und Serum-Kreatinin beobachtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Beendigung der Therapie reversibel sein. Losartan sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht eingesetzt werden.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Aufgrund fehlender Daten wird Losartan bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m^2 nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Nierenfunktion sollte während der Behandlung mit Losartan regelmäßig überwacht werden, da sie sich verschlechtern kann. Dies gilt besonders dann, wenn Losartan unter anderen, die Nierenfunktion möglicherweise beeinträchtigenden Bedingungen (Fieber, Dehydrierung) gegeben wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Losartan und ACE-Hemmern beeinträchtigt nachweislich die Nierenfunktion. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Nierentransplantation
Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation.

Primärer Hyperaldosteronismus
Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, die über eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von Losartan nicht empfohlen.

Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung
Wie mit jeder antihypertensiven Therapie kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zur Folge haben.

Herzinsuffizienz
Bei herzinsuffizienten Patienten, mit oder ohne Nierenfunktionsstörung besteht, wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, das Risiko eines starken arteriellen Blutdruckabfalls und einer (oft akuten) Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Es gibt keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Losartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz und begleitender schwerer Nierenfunktionsstörung, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV), sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und symptomatischen oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Daher

Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma® 100 mg Filmtabletten

sollte Losartan bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht eingesetzt werden.
Die Kombination von Losartan mit einem Betablocker sollte mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
Wie mit anderen Vasodilatatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Sonstige Bestandteile
Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Schwangerschaft
Eine Behandlung mit AIIRAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Sonstige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Wie bei ACE-Hemmern beobachtet sind Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offensichtlich weniger wirksam in der Blutdrucksenkung als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe.
Möglicherweise liegt das an einer höheren Prävalenz niedriger Renin-Spiegel in der Population von Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan kann durch andere Antihypertonika verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Substanzen (wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen und Amifostin), die möglicherweise eine Hypotonie als Nebenwirkung induzieren, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Losartan wird überwiegend über Cytochrom P450 (CYP)2C9 zum aktiven Carboxylsäuremetaboliten metabolisiert. In einer klinischen Studie wurde berichtet, dass Fluconazol (ein CYP2C9-Hemmer) die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten um ca. 50 % verringert. Eine begleitende Behandlung von Losartan mit Rifampicin (Induktor metabolischer Enzyme) führte zu einer Reduktion der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten um 40 %. Die klinische Bedeutung dieses Effekts ist nicht bekannt. Bei einer begleitenden Behandlung mit Fluvastatin (ein schwacher CYP2C9-Hemmer) wurde keine Beeinflussung der Plasmakonzentration festgestellt.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin-II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die Kalium sparen (z.B. kaliumsparende Diuretika: Amilorid, Triamteren, Spironolacton) oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen (z. B. Heparin, Trimethoprim-haltige Arzneimittel) können, von Kalium- oder kaliumhaltigen Salzergänzungsmitteln, zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Anstiege der Serum-Lithium Konzentrationen und Toxizität berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde dies auch bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten berichtet. Deshalb ist die gleichzeitige Gabe von Lithium und Losartan mit Vorsicht durchzuführen. Falls diese Kombination notwendig ist, wird eine Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR; d. h. COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung und nicht-selektive NSAR) gleichzeitig angewendet werden, kann die antihypertensive Wirkung abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit NSAR kann besonders bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion zu einem erhöhten Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums führen. Diese Kombinationen sollten mit Vorsicht besonders bei älteren Patienten angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach sollte in Erwägung gezogen werden.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Grapefruitsaft enthält Bestandteile, die CYP450-Enzyme hemmen und die Konzentration des aktiven Metaboliten von Losartan senken können, was die therapeutische Wirkung verringern kann. Der Konsum von Grapefruitsaft sollte während der Einnahme von Losartan-Filmtabletten vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für

Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma ® 100 mg Filmtabletten

diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma 100 mg Filmtabletten in der Stillzeit vorliegen, werden Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma 100 mg Filmtabletten nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen, dass unter antihypertensiver Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Losartan wurde wie folgt in klinischen Studien untersucht:

- In einer kontrollierten klinischen Studie mit >3000 erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit essenzieller Hypertonie
- In einer kontrollierten klinischen Studie mit 177 hypertonen pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 16 Jahren
- In einer kontrollierten klinischen Studie mit >9.000 hypertonen Patienten zwischen 55 und 80 Jahren mit linksventrikulärer Hypertrophie (siehe LIFE Studie, Abschnitt 5.1)
- In kontrollierten klinischen Studien mit >7.700 erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (siehe ELITE I, ELITE II und HEAAL Studie, Abschnitt 5.1)
- In einer kontrollierten klinischen Studie mit >1.500 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ab 31 Jahren mit Proteinurie (siehe RENAAL Studie, Abschnitt 5.1)

In diesen klinischen Studien war die häufigste Nebenwirkung Schwindel.
Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:
sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, bis <1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, bis <1/100); selten (≥ 1/10.000, bis <l/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Häufigkeit von Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien und gemäß Erfahrungen nach Markteinführung

Nebenwirkung	**Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Indikation**				**Andere**
	Hypertonie	**Hyper tensive Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie**	**Chronische Herzinsuffizienz**	**Hypertonie und Typ 2 Diabetes mit renaler Beteiligung**	**Erfahrung nach Markteinführung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Anämie			häufig		Häufigkeit nicht bekannt
Thrombozytopenie					Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					
Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Angioödem* und Vaskulitis**					selten
Psychiatrische Erkrankungen					
Depression					Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems					
Schwindel	häufig	häufig	häufig	häufig	
Somnolenz	gelegentlich				
Kopfschmerzen	gelegentlich		gelegentlich		

Schlafstörungen	gelegentlich				
Parästhesien			selten		
Migräne					Häufigkeit nicht bekannt
Geschmacksstörung					Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Vertigo	häufig	häufig			
Tinnitus					Häufigkeit nicht bekannt
Herzerkrankungen					
Palpitationen	gelegentlich				
Angina pectoris	gelegentlich				
Synkope			selten		
Vorhofflimmern			selten		
zerebraler Insult			selten		
Gefäßerkrankungen					
(orthostatische) Hypotonie (einschließlich dosisabhängige orthostatische Effekte)‖	gelegentlich		häufig	häufig	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
Dyspnoe			gelegentlich		
Husten			gelegentlich		Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Bauchschmerzen	gelegentlich				
Obstipation	gelegentlich				
Durchfall			gelegentlich		Häufigkeit nicht bekannt
Übelkeit			gelegentlich		
Erbrechen			gelegentlich		
Intestinales Angioödem					selten
Leber- und Gallenerkrankungen					
Pankreatitis					Häufigkeit nicht bekannt
Hepatitis					selten
Leberfunktionsstörungen					Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Urtikaria			gelegentlich		Häufigkeit nicht bekannt
Pruritus			gelegentlich		Häufigkeit nicht bekannt
Hautausschlag	gelegentlich		gelegentlich		Häufigkeit nicht bekannt
Photosensitivität					Häufigkeit nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					

Myalgie					Häufigkeit nicht bekannt
Arthralgie					Häufigkeit nicht bekannt
Rhabdomyolyse					Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege					
Nierenfunktionsstörungen			häufig		
Nierenversagen			häufig		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Erektile Dysfunktion/Impotenz					Häufigkeit nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Asthenie	gelegentlich	häufig	gelegentlich	häufig	
Müdigkeit	gelegentlich	häufig	gelegentlich	häufig	
Ödeme	gelegentlich				
Unwohlsein					Häufigkeit nicht bekannt
Untersuchungen					
Hyperkaliämie	häufig		gelegentlich†	häufig‡	
Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) §	selten				
Erhöhungen des Harnstoffs im Blut, des Serum-Kreatinins und des Serum-Kaliums			häufig		
Hyponatriämie					Häufigkeit nicht bekannt
Hypoglykämie				häufig	

* einschließlich Schwellung von Larynx und Glottis, Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge (mit nachfolgender Atemwegsobstruktion); bei einigen dieser Patienten wurde über ein Angioödem in der Vorgeschichte in Verbindung mit der Gabe anderer Arzneimittel einschließlich ACE-Hemmern berichtet.
** einschließlich Purpura Schoenlein-Henoch.
‖ besonders bei Patienten mit intravasalem Flüssigkeitsverlust, z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter Behandlung mit hochdosierten Diuretika.
† häufig bei Patienten, die 150 mg Losartan anstatt 50 mg Losartan bekamen.
‡ In einer klinischen Studie, die mit Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer Nephropathie durchgeführt wurde, entwickelten 9,9% der mit Losartan-Tabletten behandelten Patienten und 3,4% der Patienten unter Plazebo eine Hyperkaliämie >5,5mmol/l.
§ dieser war nach Absetzen der Therapie gewöhnlich reversibel.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen traten im Vergleich zu Plazebo häufiger bei Patienten auf, die Losartan eingenommen hatten (Häufigkeiten nicht bekannt): Rückenschmerzen, Harnwegsinfektionen, grippeähnliche Symptome.

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:
Als Folge einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden bei Risikopatienten Nierenfunktionsstörungen einschließlich Nierenversagen berichtet, die nach Absetzen der Behandlung reversibel sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Population
Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern scheint jenem von Erwachsenen ähnlich zu sein. Die Daten zur pädiatrischen Population sind begrenzt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma® 100 mg Filmtabletten

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen beim Menschen vor. Wahrscheinliche Symptome sind Blutdruckabfall und Tachykardie; Bradykardie könnte durch parasympathische (vagale) Stimulation auftreten.

Behandlung einer Intoxikation
Wenn ein symptomatischer Blutdruckabfall auftreten sollte, sollten unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme und Art und Schwere der Symptome. Die Wiederherstellung stabiler Herzkreislaufverhältnisse sollte im Vordergrund stehen. Nach oraler Aufnahme ist die Gabe ausreichender Mengen von Aktivkohle indiziert. Anschließend müssen die Vitalparameter überwacht und Abweichungen ggf. korrigiert werden. Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin II-Antagonisten, rein; ATC-Code: C09CA01.

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin II-Rezeptor (Typ AT_1)-Antagonist. Angiotensin II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin II bindet an den AT_1-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z. B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren, Herz), und ruft wichtige biologische Wirkungen hervor, wie beispielsweise Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen.
Losartan blockiert selektiv den AT_1-Rezeptor. *In vitro* und *in vivo* hemmen Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung.

Eine agonistische Wirkung besitzt Losartan nicht, auch erfolgt keine Blockierung anderer Hormonrezeptoren oder lonenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation von Bedeutung sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung bradykininvermittelter unerwünschter Wirkungen.

Während der Gabe von Losartan führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninbildung zum Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Ein Anstieg der PRA führt zum Anstieg von Angiotensin II im Plasma. Trotz dieses Anstiegs bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteron-Konzentration erhalten, was auf eine effektive Angiotensin II-Rezeptor-Blockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan sanken die PRA- und Angiotensin II-Werte binnen drei Tagen auf die Ausgangswerte.

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine viel größere Affinität für den AT_1 Rezeptor als für den AT_2-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10- bis 40fach wirksamer auf Gewichtsbasis als Losartan.

Hypertoniestudien

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie statistisch signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5-6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug etwa 70-80 % des Effekts, der 5-6 Stunden nach der Gabe zu sehen war.

Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung zeigte Losartan keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz.

Losartan ist bei Männern ebenso wirksam wie bei Frauen, bei jüngeren Hypertonikern (unter 65 Jahren) ebenso wie bei älteren.

LIFE-Studie
Die Losartan-Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE) war eine randomisierte, dreifach-verblindete und aktiv-kontrollierte Studie mit 9193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie. Die Patienten erhielten zu Beginn randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg einmal täglich. Wenn der Zielblutdruck (< 140/90 mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertonika (nicht jedoch ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Betarezeptorenblocker) in beiden Gruppen zusätzlich gegeben, um das Ziel einer vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks in beiden Gruppen zu erreichen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten, vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion um 13,0 % (p=0,021, 95 % Konfidenzintervall 0,77-0,98) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt. Dies war hauptsächlich auf die Senkung der Schlaganfallsrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan senkte das relative Risiko für einen Schlaganfall um 25 % (p=0,001, 95 % Konfidenzintervall 0,63-0,89) im Vergleich zu Atenolol. Die Rate der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Ethnische Zugehörigkeit
In der LIFE-Studie hatten die mit Losartan behandelten Patienten schwarzer Hautfarbe (6 % der Gesamtpatienten) ein höheres Risiko, den primären zusammengesetzten Endpunkt, d. h. ein kardiovaskuläres Ereignis (z. B. Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod) und insbesondere Schlaganfall zu erleiden, als die mit Atenolol behandelten Patienten schwarzer Hautfarbe. Daher treffen die in der LIFE-Studie beobachteten Ergebnisse von Losartan im Vergleich zu Atenolol bezüglich kardiovaskulärer Morbidität/Mortalität nicht für Patienten mit schwarzer Hautfarbe zu, die an Bluthochdruck und linksventrikulärer Hypertrophie leiden.

RENAAL-Studie
Die RENAAL-Studie (Reduction of Endpoints in NIDDM [Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus] with the Angiotensin II-Receptor Antagonist Losartan) war eine kontrollierte, weltweit durchgeführte klinische Studie mit 1513 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und Proteinurie, mit oder ohne Hypertonie. 751 Patienten erhielten Losartan.
Ziel der Studie war es, die über den Nutzen einer Blutdrucksenkung hinausgehende nephroprotektive Wirkung von Losartan-Kalium zu zeigen.

Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma® 100 mg Filmtabletten

Patienten mit Proteinurie und einem Serum-Kreatinin von 1,3-3,0 mg/dl wurden auf der Basis einer konventionellen antihypertensiven Therapie unter Ausschluss von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten randomisiert und entweder mit Losartan 50 mg einmal täglich, das abhängig von der Blutdrucksenkung titriert wurde, oder mit Plazebo behandelt.

Die Prüfärzte wurden angehalten, gegebenenfalls auf 100 mg täglich zu titrieren; 72 % der Patienten nahmen die meiste Zeit die Tagesdosis 100 mg. Andere Antihypertonika (Diuretika, Kalziumantagonisten, Alpha- oder Betarezeptorenblocker sowie zentral wirksame Antihypertonika) konnten in beiden Gruppen je nach Bedarf zusätzlich gegeben werden. Die Patienten wurden bis zu 4,6 Jahren beobachtet (Mittelwert 3,4 Jahre).
Der primäre Endpunkt der Studie war ein zusammengesetzter Endpunkt aus Verdoppelung des Serum-Kreatinins, terminaler Niereninsuffizienz (Dialysepflicht oder Transplantation) oder Tod.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Losartan (327 Ereignisse) im Vergleich zu Plazebo (359 Ereignisse) für die Patienten zu einer Risikoreduktion von 16,1 % (p=0,022) führte, den primären zusammengesetzten Endpunkt zu erreichen. Für die folgenden einzelnen und kombinierten Komponenten des primären Endpunkts ergab sich bei den mit Losartan behandelten Patienten eine signifikante Risikoreduktion: 25,3 % Risikoreduktion für die Verdoppelung des Serum-Kreatinins (p = 0,006); 28,6 % Risikoreduktion für die terminale Niereninsuffizienz (p =0,002); 19,9 % Risikoreduktion für die terminale Niereninsuffizienz oder Tod (p = 0,009); 21,0 % Risikoreduktion für eine Verdoppelung des Serum-Kreatinins oder terminale Niereninsuffizienz (p = 0,01).

Die Rate der Gesamttodesfälle war zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. In dieser Studie wurde Losartan im Allgemeinen gut vertragen, wie die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zur Plazebogruppe belegte.

<u>HEAAL-Studie</u>
Die „Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan“ (HEAAL)-Studie war eine weltweit durchgeführte kontrollierte, klinische Studie mit 3.834 Patienten zwischen 18 und 98 Jahren mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen II – IV), die eine Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern aufwiesen. Die Patienten bekamen zusätzlich zu einer konventionellen Basistherapie unter Ausschluss von ACE-Hemmern randomisiert entweder 50 mg Losartan einmal/ Tag oder 150 mg Losartan einmal/Tag.

Die Patienten wurden über 4 Jahre (Mittelwert [Median] 4,7 Jahre) beobachtet. Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität oder Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz.

Die Ergebnisse zeigten, dass eine Behandlung mit 150 mg Losartan (828 Ereignisse) im Vergleich zu 50 mg Losartan (889 Ereignisse) zu einer Risikoreduktion von 10,1% (p=0,027, 95% Konfidenzintervall 0,82 – 0,99) führte, hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die den primären kombinierten Endpunkt erreichten. Dies war hauptsächlich auf eine Verringerung der Häufigkeit der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz zurückzuführen. Im Vergleich zu 50 mg Losartan reduzierte die Behandlung mit 150 mg Losartan das Risiko für Krankenhauseinweisungen um 13,5% (p=0,025, 95% Konfidenzintervall 0,76 – 0,98). Die Gesamtmortalitätsrate war zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Niereninsuffizienz, Hypotonie und Hyperkaliämie traten in der Gruppe unter 150 mg Losartan häufiger auf als in der Gruppe unter 50 mg, jedoch führten diese unerwünschten Ereignisse in der Gruppe unter 150 mg nicht signifikant häufiger zu einem Therapieabbruch.

<u>ELITE-I- und ELITE-II-Studie</u>
In der ELITE-Studie über 48 Wochen bei 722 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) wurde kein Unterschied hinsichtlich des primären Endpunkts einer langfristigen Änderung der Nierenfunktion zwischen den mit Losartan und den mit Captopril behandelten Patienten beobachtet. Die Beobachtung der ELITE-I-Studie, dass Losartan das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Captopril verringerte, wurde in der anschließenden ELITE-II-Studie, die nachfolgend beschrieben wird, nicht bestätigt.

In der ELITE-II-Studie wurde Losartan 50 mg einmal täglich (Anfangsdosis 12,5 mg, erhöht auf 25 mg, dann 50 mg einmal täglich) mit Captopril 50 mg dreimal täglich (Anfangsdosis 12,5 mg, erhöht auf 25 mg, dann auf 50 mg dreimal täglich) verglichen. Der primäre Endpunkt dieser prospektiven Studie war die Gesamtmortalität.

In dieser Studie wurden 3152 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) fast zwei Jahre beobachtet (Median: 1,5 Jahre), um festzustellen, ob Losartan Captopril bei der Senkung der Gesamtmortalität überlegen ist. Der primäre Endpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Losartan und Captopril bei der Senkung der Gesamtmortalität.

In beiden Wirkstoff-kontrollierten klinischen Studien (nicht Plazebo-kontrolliert) an Patienten mit Herzinsuffizienz war die Verträglichkeit von Losartan jener von Captopril überlegen, gemessen anhand einer signifikant geringeren Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Wirkungen und einer signifikant geringeren Hustenhäufigkeit.

In der ELITE-II-Studie wurde in der kleinen Subgruppe (22 % aller HI-Patienten) unter Betablockern bei Behandlungsbeginn eine erhöhte Mortalität beobachtet.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET” [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D” [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET“–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-

Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma® 100 mg Filmtabletten

Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Kinder und Jugendliche
Hypertonie bei Kindern
Die antihypertensive Wirkung von Losartan wurde in einer klinischen Studie mit 177 hypertonen Kindern zwischen 6-16 Jahren mit einem Körpergewicht über 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/l,73 m^2 untersucht. Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg erhielten täglich entweder 2,5 mg, 25 mg oder 50 mg Losartan. Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg erhielten täglich entweder 5 mg, 50 mg oder 100 mg Losartan. Am Ende der dritten Woche kam es durch die einmal tägliche Losartan-Gabe zu einer dosisabhängigen Senkung des Blutdruckwertes am Ende des Dosierungsintervalls.

Insgesamt gesehen zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Dosis-Wirkungsbeziehung war im Vergleich der Gruppe mit der niedrigen Dosis zu der mit der mittleren Dosis (Studienabschnitt I: -6,2 mmHg vs. -I 1,65 mmHg) sehr offensichtlich, schwächte sich aber im Vergleich der Gruppe mit der mittleren Dosis zu der mit der hohen Dosis (Studienabschnitt I: -I 1,65 mmHg vs.-12,21 mmHg) ab. Die niedrigsten in den Studien untersuchten Dosen von 2,5 mg und 5 mg, entsprechend einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,07 mg/kg, zeigten offenbar keine konsistente antihypertensive Wirkung.

Diese Ergebnisse wurden im Abschnitt II der Studie, in die die Patienten nach 3 Behandlungswochen zur Weiterführung der Therapie mit Losartan- oder Plazebo randomisiert wurden, bestätigt. Der Unterschied im Blutdruckanstieg im Vergleich zu Plazebo war in der mittleren Dosierungsgruppe am größten (6,70 mmHg bei mittlerer Dosis vs. 5,38 mmHg bei hoher Dosis). Der Anstieg des diastolischen Blutdruckwerts am Ende des Dosierungsintervalls war in der Patientengruppe unter Plazebo und bei Patienten unter der niedrigsten Losartan-Dosis in jeder Gruppe gleich. Dies zeigt ebenfalls, dass die niedrigste Dosis in allen Gruppen keine signifikante antihypertensive Wirkung hatte.

Langzeitwirkungen von Losartan auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirksamkeit der antihypertensiven Therapie mit Losartan in der Kindheit auf die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurde ebenfalls nicht untersucht.

Die Wirkung von Losartan auf eine Proteinurie wurde bei hypertonen (n=60) und normotonen (n=246) Kindern mit einer Proteinurie in einer 12-wöchigen, plazebo- und aktiv-kontrollierten (Amlodipin) klinischen Studie bestimmt. Eine Proteinurie wurde definiert als Verhältnis von Protein/Kreatinin ≥0,3 im Urin. Die hypertonen Patienten (im Alter von 6 bis 18 Jahren) wurden randomisiert entweder auf Losartan (n=30) oder Amlodipin (n=30) eingestellt. Die normotonen Patienten (zwischen 1 und 18 Jahren) wurden randomisiert entweder auf Losartan (n=122) oder Plazebo (n=124) eingestellt. Losartan wurde in Dosierungen von 0,7 mg/kg bis 1,4 mg/kg (bis zu einer Maximaldosis von 100 mg/Tag) gegeben. Amlodipin wurde in Dosierungen von 0,05 mg/kg bis 0,2 mg/kg (bis zu einer Maximaldosis von 5 mg/Tag) gegeben.

Insgesamt kam es bei den auf Losartan eingestellten Patienten nach 12-wöchiger Behandlung zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Proteinurie von 36% bezogen auf den Ausgangswert versus einer 1%igen Zunahme in der Plazebo-/Amlodipingruppe (p≤0,001). Bei den auf Losartan eingestellten hypertonen Patienten kam es zu einer Reduktion der Proteinurie von -41,5% vom Ausgangswert (95% CI -29,9; -51,1) versus +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) in der Amlodipingruppe. Die Abnahme sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks war in der Losartangruppe (-5,5/-3,8 mmHg) im Vergleich zu der Amlodipingruppe (-0,1/+0,8 mm Hg) stärker. Bei normotonen Kindern wurde in der Losartangruppe eine geringfügige Abnahme des Blutdrucks (-3,7/-3,4 mm Hg) im Vergleich zu Plazebo festgestellt. Eine signifikante Korrelation zwischen der Abnahme der Proteinurie und der Abnahme des Blutdrucks wurde nicht beobachtet; es ist jedoch möglich, dass die Abnahme des Blutdrucks teilweise für den Rückgang der Proteinurie in der mit Losartan behandelten Gruppe verantwortlich war.

Die Langzeitwirkungen von Losartan bei Kindern mit Proteinurie wurden bis zu 3 Jahre in der offenen Sicherheits-Verlängerungsphase derselben Studie untersucht, in die alle Patienten eingeladen wurden, welche die 12-wöchige Behandlung der Basisstudie beendet hatten. Insgesamt nahmen 268 Patienten an der offenen Verlängerungsphase teil und wurden erneut zu Losartan (n=134) oder Enalapril (n=134) randomisiert. 109 Patienten wurden mehr als 3 Jahre behandelt und nachbeobachtet (vorab definierte Beendigung der Studie bei Abschluss der 3-jährigen Verlängerungsphase durch mehr als 100 Patienten). Die Dosierungen von Losartan betrugen nach Ermessen der Prüfärzte 0,30 – 4,42 mg/kg/Tag, die von Enalapril 0,02 – 1,13 mg/kg/Tag. Die Tageshöchstdosen von 50 mg für ein Körpergewicht <50 kg und 100 mg für ein Körpergewicht >50 kg wurden bei den meisten Patienten während der Verlängerungsphase der Studie nicht überschritten.

Insgesamt zeigten die Daten der Sicherheits-Verlängerungsphase, dass Losartan gut vertragen wurde und über 3 Jahre lang zu anhaltenden Reduktionen der Proteinurie ohne nennenswerte Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führte. Bei normotonen Patienten (n = 205) hatte Enalapril eine numerisch größere Wirkung auf die Proteinurie als Losartan (– 33,0% [95% CI – 47,2; – 15,0] vs. – 16,6% [95% CI – 34,9; 6,8]) und GFR (9,4 [95% CI 0,4; 18,4] vs. – 4,0 [95% CI – 13,1; 5,0] ml/min/1,73m^2). Bei hypertonen Patienten (n = 49) hatte Losartan eine numerisch größere Wirkung auf die Proteinurie (– 44,5% [95% CI – 64,8; – 12,4] vs. –39,5% [95% CI –62,5; –2,2]) und GFR (18,9 [95% CI 5,2; 32,5] vs. – 13,4 [95% CI – 27,3; 0,6] ml/min/1,73m^2).

Eine unverblindete klinische Dosisfindungsstudie diente zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Losartan bei Kindern von 6 Monaten bis 6 Jahren mit Hypertonie. Insgesamt wurden 101 Patienten randomisiert und sollten unverblindet Losartan in einer von drei verschiedenen Anfangsdosierungen erhalten: eine niedrige Dosis von 0,1 mg/kg/Tag (n = 33), eine mittlere Dosis von 0,3 mg/kg/Tag (n = 34) oder eine hohe Dosis von 0,7 mg/kg/Tag (n = 34). Darunter waren 27 Kleinstkinder im Alter von 6 bis 23 Monaten. Die Studienmedikation wurde in den Wochen 3, 6 und 9 auf die nächste Stufe erhöht, wenn die Patienten ihren Blutdruck-Zielwert nicht erreichten und noch nicht die Höchstdosis (1,4 mg/kg/Tag, wobei 100 mg/Tag nicht überschritten werden durften) von Losartan erhalten hatten.

Von den 99 Patienten unter Studienmedikation nahmen 90 (90,9 %) Patienten an der Verlängerungsphase teil, in der alle 3 Monate Visiten zur Nachbeobachtung stattfanden. Die mittlere Therapiedauer betrug 264 Tage.

Insgesamt kam es in allen Behandlungsgruppen zu einer ähnlichen mittleren Blutdrucksenkung vom Ausgangswert (Veränderung vom Ausgangswert in Woche 3 für den systolischen Blutdruckwert: -7,3 mmHg für die niedrige Dosis, -7,6 mmHg für die mittlere Dosis und -6,7 mmHg für die hohe Dosis; Veränderung vom Ausgangswert in Woche 3 für den diastolischen Blutdruckwert: -8,2 mmHg für die niedrige Dosis, -5,1 mmHg für die mittlere Dosis und -6,7

Losartan-Kalium 123 Acurae Pharma® 100 mg Filmtabletten

mmHg für die hohe Dosis); allerdings gab es keine statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung für das Ansprechen sowohl beim systolischen als auch beim diastolischen Blutdruckwert.

Losartan in Dosierungen bis zu 1,4 mg/kg wurde bei Kindern mit Hypertonie im Alter von 6 Monaten bis zu 6 Jahren im Laufe der 12-wöchigen Therapie im Allgemeinen gut vertragen. Das Sicherheitsprofil erschien insgesamt zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich zu sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Losartan gut resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Carboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Filmtabletten beträgt ca. 33 %. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan werden in einer Stunde, des aktiven Metaboliten in 3-4 Stunden erreicht.

Verteilung

Losartan und sein aktiver Metabolit sind zu ≥ 99 % eiweißgebunden, primär an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter.

Biotransformation

Etwa 14 % von intravenös oder oral verabreichtem Losartan werden zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit ^{14}C-markiertem Losartan zeigten nach oraler und intravenöser Gabe, dass die Radioaktivität im Plasma vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zuzuschreiben ist. Bei etwa l % der Probanden war eine geringe Konversion von Losartan in seinen aktiven Metaboliten festzustellen.
Zusätzlich zum aktiven Metaboliten, werden inaktive Metaboliten gebildet.

Elimination

Die Plasma-Clearance von Losartan bzw. seines aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min. Die Werte für die renale Clearance liegen bei etwa 74 ml/min (Losartan) und 26 ml/min (aktiver Metabolit). Nach oraler Einnahme werden etwa 4 % der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden, etwa 6 % der Dosis erscheinen im Urin als aktiver Metabolit. Bis zu oralen Dosen von 200 mg Losartan-Kalium pro Tag ist die Pharmakokinetik von Losartan und dem aktiven Metaboliten linear.

Nach oraler Einnahme verlaufen die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 2 Stunden bzw. 6-9 Stunden. Bei einer Dosierung mit 100 mg einmal täglich akkumulieren weder Losartan noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma.

Die Ausscheidung von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt biliär und renal. Nach oraler/ intravenöser Gabe von ^{14}C-markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35 % / 43 % der Radioaktivität im Urin und 58 % / 50 % in den Faeces gefunden.

Besondere Patientengruppen
Bei älteren männlichen Hypertonikern waren die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten nicht wesentlich unterschiedlich zu jenen, die bei jungen männlichen Hypertonikern beobachtet wurden.

Bei Frauen mit Hypertonie waren die Plasmaspiegel von Losartan bis zu 2fach höher als bei Männern mit Hypertonie, während die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten bei Männern und Frauen nicht unterschiedlich waren.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger alkoholinduzierter Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel von Losartan und seines aktiven Metaboliten nach oraler Gabe 5fach bzw. l,7fach höher als bei jungen männlichen Probanden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Plasmakonzentrationen von Losartan sind bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 10 ml/min unverändert. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ist bei Dialysepatienten die AUC für Losartan etwa 2fach höher.

Die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ebenso wie bei Dialysepatienten unverändert.
Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten
Die Pharmakokinetik von Losartan wurde bei 50 hypertensiven Kindern im Alter zwischen > l Monat und < 16 Jahren untersucht. Es wurde eine tägliche Dosis von 0,54-0,77 mg Losartan/kg KG gegeben (mittlere Dosen).
Die Ergebnisse zeigten, dass der aktive Metabolit von Losartan in allen Altersgruppen gebildet wird. Die Ergebnisse zeigten für Losartan nach oraler Einnahme ungefähr ähnliche pharmakokinetische Parameter bei Säuglingen, Kleinkindern, Vorschulkindern, Schulkindern und Jugendlichen. Die pharmakokinetischen Parameter des Metaboliten unterschieden sich zwischen den Altersgruppen in einem größeren Ausmaß. Diese Unterschiede waren im Vergleich von Vorschulkindern mit Jugendlichen statistisch signifikant. Die Exposition bei Säuglingen/Kleinkindern war vergleichsweise hoch.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Die präklinischen Studien, einschließlich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenem Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe induzierte die Verabreichung von Losartan eine Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einen Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Serum sowie gelegentliche Erhöhungen des Serumkreatinins, eine Abnahme im Herzgewicht (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinale Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien). Wie bei anderen Substanzen, die das Renin-Angiotension-System beeinflussen, wurde bei Losartan die Induktion von unerwünschten Wirkungen auf die späte fetale Entwicklung, die zu fetalem Tod und Missbildungen führen, gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Tablettenkern:
Cellulosepulver
Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Maisstärke
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.]

Filmüberzug:
Hypromellose 6 cP
Talkum
Propylenglycol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30°C lagern. Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Aluminium-PVC/PVDC-Blisterpackungen mit 28, 56; 98 Filmtabletten.
Unverkäufliches Muster: Aluminium-

PVC/PVDC-Blisterpackungen mit 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG
123 Acurae Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 1
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 590910
E-Mail: info@123Acurae.de

8. ZULASSUNGSNUMMER
77923.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
08.12.2009/09.02.2015

10. STAND DER INFORMATION
Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig