

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVEJE, ANSØGERE, INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u> losartan potassium	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgien	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgien	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgien	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgien	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgien	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgien	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgien	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgien	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Bulgarien	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgarien	Cozaar	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Cypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	COZAAR	50MG	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Cypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	COZAAR	100MG	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	50mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holland	Cozaar	12.5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holland	Cozaar	12.5 mg og 50 mg (initiationspakke)	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holland	Cozaar	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holland	Cozaar	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Frankrig	Cozaar 100 mg filmcoated tablets	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Frankrig	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Filmovertrukken tablet med delekærv	Oral anvendelse
Grækenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grækenland	COZAAR	12.5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Grækenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grækenland	COZAAR	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Grækenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grækenland	COZAAR	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 50	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 100	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Storbritannien	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets	500 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Storbritannien	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Storbritannien	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets	12.5mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italien	LORTAAN 50 mg 50 mg comprese rivestite con film	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italien	LORTAAN 12,5 mg 12.5 mg comprese rivestite con film	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italien	LORTAAN 100 mg 100 mg comprese rivestite con film	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italien	NEO-LOTAN 50 mg 50 mg comprese rivestite con film	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italien	NEO-LOTAN 12,5 mg 12.5 mg comprese rivestite con film	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italien	NEO-LOTAN 100 mg 100 mg comprese rivestite con film	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italien	LOSAPREX 50 mg 50 mg comprese rivestite con film	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italien	LOSAPREX 12,5 mg 12.5 mg comprese rivestite con film	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italien	LOSAPREX 100 mg 100 mg comprese rivestite con film	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	Cozaar 50 mg film-coated tablets	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	Cozaar (Losartan)	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	Cozaar (Losartan)	100 mg	filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgien	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgien	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgien	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgien	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgien	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgien	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgien	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgien	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Polen	COZAAR	12.5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Polen	COZAAR	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Polen	COZAAR	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC	12.5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC – Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Rumænien	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Rumænien	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenien	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenien	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenien	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar 50 mg	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar 100 mg	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Storbritannien	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50MG	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Storbritannien	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS	25MG	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Storbritannien	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Tyskland	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Cozaar	12,5 mg	Tabletter filmovertrukne	Oral anvendelse
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Cozaar	50 mg	Tabletter filmovertrukne	Oral anvendelse

Ungarn	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Cozaar	100 mg	Tabletter fillovertrukne	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Østrig	Cosaar 12,5 mg - Film- tabletten	12,5 mg	Filmovetrukken tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Østrig	Cosaar 50 mg - Film- tabletten	50 mg	Filmovetrukken tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Østrig	Cosaar 100 mg - Film- tabletten	100 mg	Filmovetrukken tablet	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	12,5 mg	Filmovetrukken tablet	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	50 mg	Filmovetrukken tablet	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	100 mg	Filmovetrukken tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	12,5 mg	Filmovetrukken tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	50 mg	Filmovetrukken tablet	Oral anvendelse
Norge	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	100 mg	Filmovetrukken tablet	Oral anvendelse

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF COZAAR OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Cozaar (losartan) blev medtaget på listen over produkter, hvis produktinformation skal harmoniseres. Listen er udarbejdet af CMD(h) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale godkendelsesprocedurer (human)) i overensstemmelse med artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med henblik på at udrede afvigelser mellem de nationalt godkendte produktresuméer og herved harmonisere disse divergerende produktresuméer i hele Den Europæiske Union. Losartan er en oralt aktiv angiotensin II (Ang-II)-receptorantagonist, der påvirker AT₁-receptorundertypen. Herved blokeres virkningen af Ang-II i renin-angiotensinsystemets kaskade. Losartan er indiceret til behandling af hypertension. Losartan kan desuden udsætte progressionen af diabetisk nefropati og er desuden indiceret til at hæmme progressionen af nyresygdom hos patienter med type 2-diabetes, hypertension og mikroalbuminuri (> 30 mg/24 timer) eller proteinuri (> 900 mg/24 timer).

De vigtigste afvigelser i de eksisterende produktresuméer fandtes i afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer, afsnit 4.3 Kontraindikationer og afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Terapeutiske indikationer (produktresumé, afsnit 4.1)

- Behandling af essentiel hypertension.

Virkningen og sikkerheden er godt underbygget for indikationen "behandling af essentiel hypertension". CHMP var derfor af den opfattelse, at denne indikation kan accepteres.

- Risikoreduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos hypertensive patienter med "venstresidig ventrikelhypertrofi ("LIFE-indikationen")".

Under indbringelsesproceduren foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at ændre indikationen, således at "kardiovaskulær morbiditet og mortalitet" blev erstattet med "slagtilfælde". Efter at have vurderet sagen nøje var CHMP af den opfattelse, at denne indikation kan accepteres. LIFE-undersøgelsen er tidligere blevet evalueret, hvilket førte til registrering af den mere omfattende indikation, dvs. reduceret kardiovaskulær morbiditet og mortalitet (som målt ved den kombinerede forekomst af kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt) i stedet for slagtilfælde alene. Det er denne indikation, som ansøgeren nu foreslår, og som er blevet registreret i 15 medlemsstater i EU. Begrundelsen for denne bredere indikation er, at LIFE-undersøgelsen ikke var en placebo-kontrolleret undersøgelse til vurdering af virkningen på slagtilfælde alene sammenlignet med placebo, men derimod en aktivt kontrolleret undersøgelse, hvori en losartan-baseret antihypertensiv behandling blev sammenlignet med en atenolol-baseret antihypertensiv behandling under anvendelse af det sammensatte primære slutmål kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt. Dette sammensatte slutmål kan anses som repræsentativt for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet og er blevet omsat til denne indikation i forbindelse med mange lægemidler, der er blevet drøftet af CHMP (f.eks. statiner).

På tidspunktet for undersøgelsen havde betablokade alene eller i kombination med diuretika vist sig at reducere forekomsten af mange kardiovaskulære hændelser med 15-45 %. I LIFE-undersøgelsen blev der registreret en yderligere fordel med hensyn til slagtilfælde under anvendelse af den losartan-baserede strategi, og virkningerne var tilsvarende, hvad angår myokardieinfarkt og kardiovaskulær mortalitet, hvilket peger på, at den påviste gavnlige virkning af betablokade på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet generelt set også gjaldt for losartan.

Siden er der sat spørgsmålstegn ved den gavnlige virkning af atenolol med hensyn til kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. En nylig redegørelse i BMJ (British Medical Journal) viser, at især den forebyggende virkning af atenolol på slagtilfælde er mindre end virkningen af andre antihypertensiva; RR på 1,26 (95 %-konfidensinterval: 1,15-1,38). Som en følge heraf bringer den iagttagede risikoreduktion på 25 % med losartan versus atenolol den beskyttende virkning af losartan på slagtilfælde på niveau med andre antihypertensiva.

Den foreslåede indikation blev derfor godkendt efter en flertalsafstemning på CHMP's plenarmøde og understøttes af følgende ordlyd: “risikoreduktion af slagtilfælde hos hypertensive patienter med ventresidig ventrikelhypertrofi dokumenteret ved EKG”.

- Nyrebeskyttelse hos patienter med type 2-diabetes og proteinuri

CHMP var af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for denne indikation er positivt. Den foreslåede indikation er baseret på resultaterne af RENAAL-undersøgelsen, hvori losartans virkning blev undersøgt med et primært slutmål, der var sammensat af nyrerelaterede slutmål og mortalitet hos patienter med type II-diabetes mellitus med proteinuri. Behandling med losartan sammenlignet med placebo medførte en risikoreduktion på 16,1 % i antallet af patienter, der nåede det sammensatte primære slutmål. Der var desuden en signifikant risikoreduktion, hvad angår fordoblingen af serumkreatinin og terminalt nyresvigt, i den patientgruppe, der blev behandlet med losartan. Disse resultater blev anset for at være klinisk relevante for denne patientgruppe. CHMP foreslog derfor, at indikationen skulle ændres til “Behandling af nyresygdom hos patienter med hypertension og type II-diabetes mellitus med proteinuri > 0,5 g/dag som led i en antihypertensiv behandling”, således at den ville stemme overens med inklusionskriterierne i RENAAL-undersøgelsen.

- Hjertheinsufficiens (som andetvalgspræparat, når ACE-hæmmere ikke er egnede).

CHMP var betænkelig ved, at benefit/risk-forholdet for denne indikation ikke kunne fastlægges på passende vis. Indikationen er primært baseret på resultaterne af de kliniske undersøgelser ELITE I og II. CHMP var af den opfattelse, at dataene fra disse undersøgelser muligvis ikke var tilstrækkelige til, at den påståede fordel kunne påvises. ELITE I påviste en reduceret risiko for mortalitet som følge af hjertheinsufficiens hos patienter, der tager losartan, sammenlignet med patienter, der tager captopril, hvorimod ELITE II-undersøgelsen ikke havde styrke til at fastslå, om virkningen af losartan og captopril er ligeværdig. Endvidere blev der med undersøgelsen ikke fremlagt nogen oplysninger om, hvorvidt højere doser losartan (større end 50 mg) kunne forbedre virkningen. Det blev især bemærket, at en løbende undersøgelse (HEAAL), hvori forskerne sammenligner 50 mg losartan med 150 mg losartan hos patienter med hjertheinsufficiens, kan give relevante oplysninger om dosering og behandle problemstillinger såsom de negative resultater, der blev observeret hos patienter, som fik betablokkere og losartan.

Efter en flertalsafstemning på CHMP's plenarmøde anbefalede CHMP at foreslå følgende ordlyd med henblik på at sikre overensstemmelse med dataene fra ELITE I og II-undersøgelserne i forbindelse med en andetvalgsindikation: “Behandling af kronisk hjertheinsufficiens (hos patienter i alderen 60 år og derover), når behandling med ACE-hæmmere ikke anses for at være egnet på grund af inkompatibilitet eller kontraindikationer. Patienter med hjertheinsufficiens, som er blevet stabiliseret med en ACE-hæmmer, bør ikke skiftes over til losartan. Patienterne bør have en venstre ventrikels uddrivningsfraktion, der er lig med eller større end 40 %, og bør stabiliseres under behandlingen for den kroniske hjertheinsufficiens. Kombinationen af losartan og en betablokker bør anvendes med forsigtighed”.

Kontraindikationer (produktresumé, afsnit 4.3)

CHMP var af den opfattelse, at følgende kontraindikationer skulle inkluderes i produktresuméet for Cozaar i alle medlemsstater: graviditet og amning, svært reduceret leverfunktion, angina pectoris, myokardieinfarkt, cerebrovaskulær sygdom, nyrearteriestenose, nyretransplanterede patienter.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen (produktresumé, afsnit 4.4)

CHMP var af den opfattelse, at følgende advarsler skulle inkluderes i produktresuméet for Cozaar i alle medlemsstater: hypersensitivitet, angioødem, operation, anæstesi, hæmodialyse, nyretransplantation, negroide patienter, obstruktiv hjerteklapsygdom.

Graviditet og amning

CHMP var af den opfattelse, at produktresuméets tekst om graviditet og amning (afsnit 4.3, 4.4 og 4.6) skal ændres, så den omfatter resultatet af PhVWP-rapporten om ACE-hæmmere og angiotensin

II-receptorantagonister (AIIRA'er) og anbefalinger om anvendelse i graviditetens første trimester (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Graviditet og amning skal kontraindiceres, og den korrekte ordlyd skal inkluderes i afsnit 4.3, 4.4 og 4.6 i produktresuméet samt i de relevante afsnit af indlægssedlen.

Anvendelse af losartan til børn og unge

På baggrund af de data, der blev indsendt under artikel 30-indbringelsesproceduren, og resultatet af EU-arbejdsgruppens vurdering af disse pædiatriske data var CHMP af den opfattelse, at det europæiske pædiatriske arbejdsprojekt vedrørende losartan skulle inkorporeres i afsnit 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2 i produktresuméet og de relevante afsnit af indlægssedlen.

Følgende ordlyd er tilføjet produktresuméets afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde:

Pædiatrisk hypertension

Der er begrænsede data om virkningen af og sikkerheden ved losartan hos børn og unge i alderen 6-16 år i forbindelse med behandling af hypertension (se afsnit 5.1: Farmakodynamiske egenskaber). Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data for hypertensive børn, der er over én måned gamle (se afsnit 5.2: Farmakokinetiske egenskaber).

Den anbefalede dosis til patienter, der kan synke en tablet, er 25 mg én gang dagligt hos patienter > 20 til < 50 kg. Undtagelsesvist kan dosis øges til maksimalt 50 mg én gang dagligt. Dosen bør justeres i forhold til blodtryksrespons.

Til patienter > 50 kg er den sædvanlige dosis 50 mg én gang dagligt. Undtagelsesvist kan dosis justeres til maksimalt 100 mg én gang dagligt. Doser på over 1,4 mg/kg (eller på over 100 mg) dagligt er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter.

Losartan anbefales ikke anvendt til børn under 6 år, da der foreligger begrænsede data for denne patientgruppe.

Losartan anbefales ikke til børn med en glomerulær filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m², da der ikke foreligger data herfor (se også afsnit 4.4).

Losartan anbefales heller ikke til børn med leverinsufficiens (se også afsnit 4.4).

Følgende ordlyd er tilføjet produktresuméets afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:

Hypotension og elektrolyt-/væskeforstyrrelser:

Symptomatisk hypotension, især efter den første dosis og efter dosisøgning, kan forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel som følge af behandling med højdosis-diuretika, begrænsning på salt i kosten, diarré eller opkastning. Disse tilstande bør korrigeres før behandlingsstart med Cozaar, eller der bør anvendes reduceret startdosis (se afsnit 4.2). *Dette gælder også for børn.*

Leverinsufficiens

Baseret på farmakokinetiske data, som viser signifikant forhøjede plasmakoncentrationer af losartan hos cirrhotiske patienter, bør det overvejes at anvende en lavere dosis til patienter med nedsat leverfunktion i anamnesen. Der er ingen terapeutisk erfaring med losartan hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Losartan må derfor ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion (se afsnit 4.2, 4.3 og 5.2).

Losartan anbefales heller ikke til børn med leverinsufficiens (se afsnit 4.2).

Nyreinsufficiens

Som følge af hæmningen af renin-angiotensinsystemet er der rapporteret om forandringer i nyrefunktionen, herunder nyreinsufficiens (især hos patienter, hvis nyrefunktion er afhængig af renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som f.eks. patienter med svær hjerteinsufficiens eller præeksisterende renal dysfunktion). Ligesom med andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er der også rapporteret om øget blodurea og serumkreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af en arterie, der fører til en solitær nyre. Disse forandringer i nyrefunktionen kan være reversible ved seponering af behandlingen. Losartan bør anvendes med forsigtighed til patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af en arterie, der fører til en solitær nyre.

Losartan anbefales ikke til børn med en glomerulær filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, da der ikke foreligger data herfor (se afsnit 4.2).

Nyrefunktionen bør overvåges regelmæssigt under behandlingen med losartan, da den kan blive dårligere. Dette gælder især, når losartan gives samtidig med, at patienten har andre tilstande (feber, dehydrering), der let kan svække nyrefunktionen.

Samtidig brug af losartan og ACE-hæmmere har vist sig at svække nyrefunktionen. Samtidig brug frarådes derfor.

Følgende ordlyd er tilføjet produktresuméet, afsnit 4.8 Bivirkninger:

Bivirkningsprofilen for pædiatriske patienter synes at være den samme som bivirkningsprofilen for voksne patienter. Der foreligger begrænsede data for den pædiatriske population.

Følgende ordlyd er tilføjet produktresuméet, afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber:

Pædiatrisk hypertension

Cozaars antihypertensive virkning blev fastslået i en klinisk undersøgelse, der omfattede 177 hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6-16 år med en kropsvægt på $> 20 \text{ kg}$ og en glomerulær filtrationsrate på $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Patienter, som vejede $> 20 \text{ kg}$ til $< 50 \text{ kg}$ fik enten 2,5, 25 eller 50 mg losartan dagligt, og patienter, som vejede $> 50 \text{ kg}$, fik enten 5, 50 eller 100 mg losartan dagligt. Efter tre uger medførte administrationen af losartan én gang dagligt en sænkning af det laveste blodtryk på en dosisafhængig måde.

Samlet set var der dosisrespons. Dosis-respons-forholdet blev meget tydeligt i lavdosisgruppen sammenlignet med mellemdosisgruppen (periode I: -6,2 mmHg kontra -11,65 mmHg), men blev svækket, når mellemdosisgruppen blev sammenlignet med højdosisgruppen (periode I: -11,65 mmHg kontra -12,21 mmHg). De laveste doser, der blev undersøgt, 2,5 mg og 5 mg, som svarer til en gennemsnitlig daglig dosis på 0,07 mg/kg, syntes ikke at give en konsistent antihypertensiv virkning. Resultaterne blev bekræftet i løbet af undersøgelsens periode II, hvor patienterne blev randomiseret til at fortsætte med losartan eller placebo efter tre ugers behandling. Forskellene i blodtryksstigningen sammenlignet med placebo var størst i middeldosisgruppen (6,70 mmHg for middeldosis kontra 5,38 mmHg for højdosis). Stigningen i det laveste diastoliske blodtryk var det samme hos de patienter, der fik placebo, som hos dem, der fortsatte med at få losartan i den laveste dosis i hver gruppe, hvilket igen peger på, at den laveste dosis i hver gruppe ikke havde nogen signifikant antihypertensiv virkning.

De langsigtede virkninger af losartan på vækst, pubertet og den generelle udvikling blev ikke undersøgt. Den langsigtede virkning af antihypertensiv behandling med losartan i barndommen, hvad angår reduktion af den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet, blev heller ikke fastlagt.

Følgende ordlyd er tilføjet produktresuméet, afsnit 5.2 Farmakokinetiske egenskaber:

Farmakokinetik hos pædiatriske patienter

Losartans farmakokinetik blev undersøgt hos 50 hypertensive pædiatriske patienter i alderen > 1 måned til < 16 år, efter at de havde fået en oral administration på ca. 0,54 til 0,77 mg/kg losartan (gennemsnitlige doser) én gang dagligt.

Resultaterne viste, at den aktive metabolit dannes af losartan i alle aldersgrupper. Ifølge resultaterne var de farmakokinetiske losartanparametre stort set ens efter oral administration hos spædbørn, småbørn, børnehalebørn, børn i skolealderen og unge. De farmakokinetiske parametre for metabolitten afveg i stor udstrækning aldersgrupperne imellem. Forskellene blev statistisk signifikante, når børnehalebørnene blev sammenlignet med de unge. Eksponeringen hos spædbørn/småbørn var relativt høj.

Følgende ordlyd er tilføjet indlægssedlen, afsnit 2 Vigtig information som De skal læse, før De tager COZAAR:

Anvendelse til børn og unge

<COZAAR> er blevet undersøgt til børn. Tal med lægen for at få yderligere oplysninger.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- Indbringelsen skulle afdække harmoniseringen af produktresuméer, etikettering og indlægsseddel.
- De produktresuméer, den etikettering og indlægsseddel, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på grundlag af den fremlagte dokumentation og den faglige drøftelse i udvalget.
- CHMP konkluderede, at markedsføringstilladelsen kunne harmoniseres for den følgende indikation:
 - Behandling af essentiel hypertension
 - Behandling af nyresygdom hos patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus med proteinuri > 0,5 g/dag som led i en antihypertensiv behandling
 - Risikoreduktion af slagtilfælde hos hypertensive patienter med venstresidig ventrikelhypertrofi dokumenteret ved EKG (se afsnit 5.1 Life-undersøgelsen, Race)
 - Behandling af kronisk hjerteinsufficiens (hos patienter på ≥ 60 år), når behandling med ACE-hæmmere ikke anses for at være egnet på grund af inkompatibilitet, især *hoste*, eller kontraindikation. Patienter med hjerteinsufficiens, som er blevet stabiliseret med en ACE-hæmmer, bør ikke skiftes over til losartan. Patienterne bør have en venstre ventrikels udslagsfraktion, der er ≤ 40 %, og bør stabiliseres under behandlingen for den kroniske hjerteinsufficiens.
- Graviditet og amning skal kontraindiceres, og den relevante ordlyd skal inkluderes i afsnit 4.3, 4.4 og 4.6 i produktresuméet samt i de relevante afsnit af indlægssedlen.
- Anvendelse af losartan til pædiatriske patienter bør inkluderes i afsnit 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2 i produktresuméet samt i de relevante afsnit i indlægssedlen.

anbefaler CHMP ændring af markedsføringstilladelserne for Cozaar og tilknyttede navne (se bilag I).
Produktresuméer, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar og tilhørende navne (Se bilag I) 12,5 mg filmovertrukne tabletter.
Cozaar og tilhørende navne (Se bilag I) 25 mg filmovertrukne tabletter.
Cozaar og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg filmovertrukne tabletter.
Cozaar og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg filmovertrukne tabletter.

[Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver Cozaar 12,5 mg tablet indeholder 12,5 mg losartan (som kaliumsalt).
Hver Cozaar 25 mg tablet indeholder 25 mg losartan (som kaliumsalt).
Hver Cozaar 50 mg tablet indeholder 50 mg losartan (som kaliumsalt).
Hver Cozaar 100 mg tablet indeholder 100 mg losartan (som kaliumsalt).

Hver Cozaar 12,5 mg tablet indeholder 25,5 mg lactosemonohydrat.
Hver Cozaar 25 mg tablet indeholder 12,75 mg lactosemonohydrat.
Hver Cozaar 50 mg tablet indeholder 25,5 mg lactosemonohydrat.
Hver Cozaar 100 mg tablet indeholder 51,0 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Cozaar 12,5 mg tablet
Blå, ovale, filmovertrukne tabletter mærket 11 på den ene side og glatte på den anden side.

Cozaar 25 mg tablet
Hvide, ovale filmovertrukne tabletter uden delekærv mærket 951 på den ene side og glatte på den anden side.

Cozaar 50 mg tablet
Hvide, ovale filmovertrukne tabletter mærket 952 på den ene side og med delekærv på den anden side.
Tabletten kan deles i to lige store dele.

Cozaar 100 mg tablet
Hvide, dråbeformede filmovertrukne tabletter mærket 960 på den ene side og glatte på den anden side.

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Behandling af essentiel hypertension.
- Behandling af nyresygdom hos patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag som del af en antihypertensiv behandling.

- Behandling af kronisk hjerterinsufficiens (hos patienter ≥ 60 år), når behandling med ACE-hæmmere ikke anses for at være velegnet på grund af uforlidelighed, især *hoste*, eller kontraindikation. Patienter med hjerterinsufficiens, som er stabile i behandling med en ACE-hæmmer, behøver ikke skiftes til losartan. Patienterne bør have en ejektionsfraktion på $\leq 40\%$ i venstre ventrikel og bør stabiliseres under behandlingen for kronisk hjerterinsufficiens.
- Reduktion af risiko for stroke hos hypertensive patienter med hypertrofi af venstre ventrikel, som er dokumenteret ved EKG (se pkt. 5.1: LIFE undersøgelsen, Race).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Losartan-tabletter bør sluges med et glas vand.
Cozaar kan administreres med eller uden mad.

Hypertension

Normal start- og vedligeholdelsesdosis er 50 mg én gang dagligt til de fleste patienter. Maksimal antihypertensiv virkning opnås 3-6 uger efter initiering af behandling. Nogle patienter kan få yderligere virkning ved øgning af dosis til 100 mg én gang dagligt (om morgenen). Cozaar kan administreres sammen med andre antihypertensiva, især sammen med diuretika (f.eks. hydrochlorthiazid).

Pædiatrisk hypertension

Der er begrænset dokumentation for losartans sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 6-16 år mht. behandling for hypertension (se pkt. 5.1). Der er begrænset farmakokinetisk dokumentation for hypertensive børn >1 måned (se pkt. 5.2).

Til patienter, der kan sluge en tablet, er den anbefalede dosis 25 mg én gang dagligt til patienter >20 til <50 kg. I særlige tilfælde kan dosis øges til maksimalt 50 mg én gang dagligt. Dosis bør justeres i henhold til blodtryksrespons.

Til patienter >50 kg er startdosis 50 mg én gang dagligt. I særlige tilfælde kan dosis justeres til maksimalt 100 mg én gang dagligt. Doser over 1,4 mg/kg (eller mere end 100 mg) dagligt er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter.

Losartan bør ikke gives til børn under 6 år, da der ikke findes dokumentation for disse patientgrupper.

Bør ikke gives til børn med glomerulær filtrationshastighed <30 ml/min/1,73 m², da der ikke findes dokumentation herfor (se også pkt. 4.4).

Losartan bør ikke gives til børn med leverinsufficiens (se også pkt. 4.4).

Hypertensive type 2-diabetikere med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag

Normal startdosis er 50 mg én gang dagligt. Dosis kan øges til 100 mg én gang dagligt afhængigt af blodtryksrespons efter én måneds behandling. Cozaar kan administreres sammen med andre antihypertensiva (f.eks. diuretika, calciumkanalblokkere, alfa- eller betablokkere samt centralt virkende lægemidler) såvel som med insulin og andre almindeligt anvendte hypoglykæmiske lægemidler (f.eks. sulfonylurinstoffer, glitazoner og glucosidasehæmmere).

Hjerterinsufficiens

Den normale startdosis for Cozaar til patienter med hjerterinsufficiens er 12,5 mg én gang dagligt. Generelt bør dosis titreres med ugentlige intervaller (f.eks. 12,5 mg dagligt, 25 mg dagligt, 50 mg dagligt) til normal vedligeholdelsesdosis på 50 mg én gang dagligt, som det kan tolereres af patienten.

Reduktion af risikoen for stroke hos hypertensive patienter med hypertrofi af venstre ventrikel, som er dokumenteret ved EKG

Normal startdosis er 50 mg Cozaar én gang dagligt. En lav dosis hydrochlorthiazid bør tilføjes og/eller dosis af Cozaar bør øges til 100 mg én gang dagligt på basis af blodtryksrespons.

Patienter med intravaskulær væskemangel

Til patienter med intravaskulær væskemangel (f.eks. i forbindelse med højdosis diuretikabehandling) bør en startdosis på 25 mg én gang dagligt overvejes (se pkt. 4.4).

Patienter med nyreinsufficiens og patienter i hæmodialyse

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens og patienter i hæmodialyse.

Patienter med leverinsufficiens

Lavere dosis bør overvejes til patienter med leverinsufficiens i anamnesen. Der er ikke erfaring med behandling til patienter med svær leverinsufficiens. Derfor er losartan kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ældre

Selvom det bør overvejes, hvorvidt behandling med 25 mg skal initieres hos patienter over 75 år, er dosisjustering ikke nødvendig hos ældre.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 4.4 og 6.1).

2. og 3 trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).

Amning (se pkt. 4.6).

Svær leverinsufficiens.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Angioødem. Patienter med angioødem i anamnesen (hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge) bør monitoreres nøje (se pkt. 4.8).

Hypotension og elektrolyt-/væskeforstyrrelser

Symptomatisk hypotension, især efter første dosis og efter forhøjelse af dosis, er mest sandsynligt hos patienter med væske- og/eller natriummangel ved kraftig behandling med diuretika, saltrestriktiv diæt, diarré eller opkastning. Disse tilstande bør korrigeres før administration af Cozaar, eller der bør anvendes lavere startdosis (se pkt. 4.2). Dette gælder også for børn.

Elektrolytforstyrrelser

Elektrolytforstyrrelser er almindeligt forekommende hos patienter med nyreinsufficiens, med eller uden diabetes, og bør behandles. I en klinisk undersøgelse med type 2-diabetikere med nefropati, var incidensen af hyperkaliæmi højere i den gruppe, der blev behandlet med Cozaar end i placebogruppen (se pkt. 4.8 "Hypertension og type 2-diabetes med nyresygdom – Undersøgelser" og "Efter markedsføring – Undersøgelser"). Derfor bør kaliums plasmakoncentration såvel som kreatinin-clearance monitoreres tæt, især patienter med hjertesvigt og kreatinin-clearance på 30-50 ml/min bør monitoreres tæt.

Brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud og kaliumholdige salterstatninger sammen med losartan anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Leverinsufficiens

Baseret på farmakokinetiske data, som viser signifikant forhøjede plasmakoncentrationer af losartan hos cirrhotiske patienter, bør det overvejes at anvende en lavere dosis til patienter med nedsat leverfunktion i anamnesen. Der er ingen terapeutisk erfaring med losartan til patienter med svær leverinsufficiens. Derfor bør losartan ikke gives til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4). Losartan bør heller ikke gives til børn med leverinsufficiens (se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Som følge af hæmningen af renin-angiotensinsystemet, er der rapporteret forandringer i nyrefunktionen herunder nyrefunktionsnedsættelse (især hos patienter hvis nyrefunktion er afhængig af renin-angiotensin-aldosteronsystemet som patienter med svær hjerteinsufficiens eller tidligere nedsat nyrefunktion). Som for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er der rapporteret om øget carbamid og serumkreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose (hvis funktionelt ennyret); disse ændringer i nyrefunktionen kan være reversible ved seponering af behandlingen. Losartan bør anvendes med forsigtighed hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearterie stenose (hvis funktionelt ennyret).

Anvendelse til pædiatriske patienter med nyreinsufficiens

Losartan bør ikke gives til børn med glomerulær filtrationshastighed $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, da der ikke findes dokumentation herfor (se pkt. 4.2).

Nyrefunktionen skal monitoreres regelmæssigt under behandling med losartan, da den kan forværres. Dette gælder især, når losartan gives, hvor andre tilstande er til stede (feber, dehydrering), der kan nedsætte nyrefunktionen.

Samtidig anvendelse af losartan og ACE-hæmmere nedsætter nyrefunktionen. Derfor frarådes samtidig anvendelse.

Nyretransplantation

Der er ingen erfaring med patienter, der for nylig er blevet nyretransplanteret.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor kan anvendelse af losartan-tabletter ikke anbefales.

Koronar hjertesygdom og cerebrovaskulær sygdom

Som det er tilfældet med andre antihypertensiva kan et kraftigt fald i blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiovaskulær og cerebrovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller stroke.

Hjerteinsufficiens

Hos patienter med hjerteinsufficiens, med eller uden nyreinsufficiens, er der, som med andre lægemidler der påvirker renin-angiotensinsystemet, risiko for svær arteriel hypotension og (ofte akut) nyreinsufficiens.

Der er begrænset terapeutisk erfaring med losartan til patienter med hjerteinsufficiens og samtidig svær nyreinsufficiens, til patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA klasse IV) samt til patienter med hjerteinsufficiens og symptomatisk livstruende hjerterytmie. Derfor bør losartan anvendes med forsigtighed til disse patientgrupper. Kombinationen af losartan og en beta-blokker bør anvendes med forsigtighed (se pkt. 5.1).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som det er tilfældet med andre vasodilatorer er særlig forsigtighed indiceret hos patienter, der har aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Galactoseintolerance, Lapp-lactasemangel, glucose/galactosemalabsorption

Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerance, Lapp-lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage denne medicin.

Graviditet

Behandling med losartan bør ikke initieres under graviditet. Med mindre losartanbehandling anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med losartan seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Andre advarsler og forholdsregler

Som det blev bemærket i forbindelse med angiotensinkonverterende enzyhmæmmere er losartan og de andre angiotensinantagonister tilsyneladende mindre effektive til sænkning af blodtrykket hos negroide personer i forhold til ikke-negroide, muligvis på grund af større prævalens af lav-renin tilstande i den negroide hypertensive population.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre antihypertensiva kan øge losartans hypotensive virkning. Andre lægemidler, som inducerer hypotension, f.eks. tricykliske antidepressiva, antipsykotika, baclofen, amifostin: Samtidig anvendelse af disse lægemidler, der som hoved- eller sideeffekt sænker blodtrykket, kan øge risikoen for hypotension.

Losartan metaboliseres hovedsageligt via cytokrom P450 (CYP) 2C9 til den aktive carboxylsyre-metabolit. I en klinisk undersøgelse reducerede fluconazol (CYP2C9-hæmmer) eksponeringen over for den aktive metabolit med ca. 50%. Samtidig behandling med losartan og rifampicin (inducer af metabolismeenzymer) gav en reduktion på 40% i plasmakoncentrationen af den aktive metabolit. Den kliniske relevans af denne virkning er ukendt. Der blev ikke fundet forskel i eksponeringen ved samtidig behandling med fluvastatin (svag hæmmer af CYP2C9).

Som ved andre stoffer, der blokerer angiotensin-II eller dets virkning, kan samtidig brug af andre lægemidler, som tilbageholder kalium (f.eks. kaliumbesparende diuretika: Amilorid, triamteren, spironolacton), eller som kan forhøje kaliumkoncentrationerne (f.eks. heparin), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger, medføre stigninger i serumkalium. Samtidig medicinering er ikke tilrådelig.

Der er rapporteret om reversible forhøjelser i serum lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig administration af lithium og ACE-hæmmere. Der er også rapporteret om meget sjældne tilfælde med angiotensin-II-receptorantagonister. Samtidig administration af lithium og losartan bør foretages med forsigtighed. Hvis denne kombination viser sig at være essentiel, bør serum lithiumkoncentrationen monitoreres ved samtidig anvendelse.

Når angiotensin II-antagonister administreres samtidigt med NSAID (dvs. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og non-selektive NSAID) kan afsvækning af den antihypertensive virkning forekomme. Samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister eller diuretika og NSAID kan medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder mulig akut nyresvigt og stigning i serumkalium, især hos patienter med eksisterende dårlig nyrefunktion. Kombinationen bør anvendes med forsigtighed især hos ældre. Patienterne bør hydreres hensigtsmæssigt, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initiering af samtidig behandling samt periodisk herefter.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Anvendelse af losartan kan ikke anbefales i 1. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Anvendelse af losartan er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologisk evidens for risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i 1. trimester af graviditeten har ikke været konklusive; en lille risikostigning kan dog ikke udelukkes. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen ved angiotensin II receptorhæmmere (AIIRAer), kan de samme risici være forbundet med denne lægemiddelklasse. Med mindre fortsat ARB-behandling anses for at være essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternative antihypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med losartan seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for losartan i 2. og 3. trimester inducerer føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt,

hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3). Hvis eksponering for losartan har fundet sted fra 2. trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget losartan, bør observeret omhyggeligt for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Det vides ikke, om losartan udskilles i modermælken hos mennesker. Dog udskilles losartan i mælken hos diende rotter. På grund af de potentielle bivirkninger hos det ammede barn, er losartan kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man kører bil eller betjener maskiner, skal man dog tænke på, at svimmelhed eller døsighed lejlighedsvis kan forekomme i forbindelse med antihypertensiv behandling, i særdeleshed ved initiering af behandlingen, eller når dosis øges.

4.8 Bivirkninger

Frekvensen af de nedenfor nævnte bivirkninger er defineret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

I kontrollerede kliniske undersøgelser af essentiel hypertension, hypertensive patienter med hypertrofi af venstre ventrikel, kronisk hjerteinsufficiens samt hypertension og type 2-diabetes mellitus med nyresygdom, var den mest almindelige bivirkning svimmelhed.

Hypertension

I kontrollerede kliniske undersøgelser af essentiel hypertension med losartan blev følgende bivirkninger rapporteret:

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, vertigo.

Ikke almindelig: Somnolens, hovedpine, søvnproblemer.

Hjerte

Ikke almindelig: Palpitationer, angina pectoris.

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Symptomatisk hypotension (især hos patienter med intravaskulær væskemangel, f.eks. patienter med svær hjerteinsufficiens eller i behandling med højdosis diuretika), dosisrelateret orthostatiske effekter, udslæt.

Mave-tarmkanalen

Ikke almindelig: Abdominal smerte, obstipation.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Asteni, træthed, ødemer

Hypertensive patienter med hypertrofi af venstre ventrikel

I en kontrolleret undersøgelse med hypertensive patienter med hypertrofi af venstre ventrikel blev følgende bivirkninger rapporteret:

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed.

Øre og labyrinth
Almindelig: Vertigo.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Almindelig: Asteni/træthed.

Kronisk hjerteinsufficiens

I en kontrolleret undersøgelse med patienter med hjerteinsufficiens blev følgende bivirkninger rapporteret:

Nervesystemet
Ikke almindelig: Svimmelhed, hovedpine.
Sjælden: Paræstesi.

Hjerte
Sjælden: Synkope, atrieflimren, hjerneblødning.

Vaskulære sygdomme
Ikke almindelig: Hypotension, herunder orthostatisk hypotension.

Luftveje, thorax og mediastinum
Ikke almindelig: Dyspnø.

Mave-tarmkanalen
Ikke almindelig: Diarré, kvalme, opkastning.

Hud og subkutane væv
Ikke almindelig: Urticaria, pruritus, udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Ikke almindelig: Asteni/træthed.

Hypertension og type 2-diabetes med nyresygdom

I en kontrolleret klinisk undersøgelse med type 2-diabetikere med proteinuri (RENAAL-undersøgelse, se pkt. 5.1) er de mest almindelige bivirkninger, som blev rapporteret for losartan, følgende:

Nervesystemet
Almindelig: Svimmelhed.

Vaskulære sygdomme
Almindelig: Hypotension.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Almindelig: Asteni/træthed.

Undersøgelser
Almindelig: Hypoglykæmi, hyperkaliæmi.

Følgende bivirkninger forekom oftere hos patienter, der fik losartan end placebo:

Blod og lymfesystem
Ikke kendt: Anæmi.

Hjerte
Ikke kendt: Synkope, palpitationer.

Vaskulære sygdomme

Ikke kendt: Orthostatisk hypotension.

Mave-tarmkanalen

Ikke kendt: Diarré.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke kendt: Rygsmerter.

Nyrer og urinveje

Ikke kendt: Urinvejsinfektioner.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke kendt: Influenzalignende symptomer.

Efter markedsføring

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring:

Blod og lymfesystem

Ikke kendt: Anæmi, trombocytopeni.

Immunsystemet

Sjælden: Hypersensitivitet: Anafylaktiske reaktioner, angioødem inklusive hævelse af larynx og glottis, som medfører luftvejsobstruktion og/eller hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge. Hos nogle af disse patienter har der tidligere været rapporteret om angioødem i forbindelse med administration af anden medicin, herunder ACE-hæmmere; vaskulitis inklusive Schönlein-Henochs purpura.

Nervesystemet

Ikke kendt: Migræne.

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke kendt: Hoste.

Mave-tarmkanalen

Ikke kendt: Diarré.

Lever og galdeveje

Sjælden: Hepatitis.

Ikke kendt: Abnorm leverfunktion.

Hud og subkutane væv

Ikke kendt: Urticaria, pruritus, udslæt.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke kendt: Myalgi, artralgi.

Nyresygdomme:

Som følge af hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet er der rapporteret om ændringer i nyrefunktionen, herunder nyresvigt, hos risikopatienter; disse ændringer i nyrefunktionen kan være reversible ved seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Undersøgelser

I kontrollerede, kliniske undersøgelser var klinisk signifikante ændringer i standard laboratorieparametre sjældent associeret med administration af losartantabletter. Forhøjet ALAT forekom sjældent og forsvandt sædvanligvis efter seponering af behandlingen. Hyperkaliæmi

(serumkalium >5,5 mmol/l) forekom hos 1,5% af patienterne i hypertensionsundersøgelserne. I en klinisk undersøgelse med type 2-diabetikere med nefropati, udviklede 9,9% af de patienter, der blev behandlet med losartantabletter, og 3,4% af de patienter, der fik placebo, hyperkaliæmi >5,5 mEq/l (se pkt. 4.4 "Elektrolytforstyrrelser").

I en kontrolleret, klinisk undersøgelse med patienter med hjerteinsufficiens er der blevet rapporteret om øget carbamid og serumkreatinin samt serumkalium.

Bivirkningsprofilen for pædiatriske patienter ser ud til at være den samme som for voksne patienter. Data for den pædiatriske population er begrænsede.

4.9 Overdosering

Symptomer på forgiftning

Der er indtil videre ingen erfaring med overdosering hos mennesker. De mest sandsynlige symptomer, som afhænger af omfanget af overdosering, er hypotension, takykardi og muligvis bradykardi.

Behandling af forgiftning

Forholdsreglerne afhænger af tidspunktet for indtagelse af medicinen samt symptomernes type og sværhedsgrad. Stabilisering af kredsløbet bør prioriteres. Efter peroral indtagelse er administration af en tilstrækkelig stor dosis aktivt kul indiceret. Derefter bør de vitale parametre monitoreres nøje. De vitale parametre bør korrigeres efter behov.

Hverken losartan eller den aktive metabolit kan fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-receptorantagonister, ATC-kode: C09CA01

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Losartan er en syntetisk, peroral angiotensin-II-receptorantagonist (type AT₁). Angiotensin-II, der er en potent vasokonstriktor, er det primære aktive hormon i renin-angiotensinsystemet og en betydningsfuld determinant for hypertensions patofysiologi. Angiotensin-II bindes til den AT₁-receptor, som findes i mange væv (f.eks. vaskulær glat muskulatur, binyrerne, nyrerne og hjertet), og frembringer mange betydningsfulde biologiske reaktioner, herunder vasokonstriktion og frigørelse af aldosteron. Angiotensin-II stimulerer også formeringen af celler i den glatte muskulatur.

Losartan blokerer selektivt AT₁-receptoren. *In vitro* og *in vivo* blokerer losartan og dets farmakologisk aktive carboxylsyremetabolit E-3174 alle fysiologisk relevante virkninger af angiotensin-II, uafhængig af kilde eller syntesevej.

Losartan har ikke en agonistvirkning eller blokerer andre hormonreceptorer eller ionkanaler, som er vigtige for den kardiovaskulære regulering. Desuden hæmmer losartan ikke ACE (kininase II), enzymet som nedbryder bradykinin. Af denne grund finder ingen potensering af bradykinin-medierede virkninger sted.

Under administration af losartan leder fjernelse af angiotensin-II's negative feed-back på reninsekretionen til øget plasmareninaktivitet (PRA). Øget PRA fører til øget koncentration af angiotensin-II i plasma. Selv med disse stigninger bibeholdes den antihypertensive aktivitet og suppressionen af plasmaaldosteronkoncentrationen, hvilket tyder på angiotensin-II-receptorblokering. Efter seponering af losartan faldt PRA og angiotensin-II-værdierne inden for tre dage til værdierne ved baseline.

Hypertensionsundersøgelser

I kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor losartan blev administreret én gang dagligt til patienter med mild til moderat essentiel hypertension, opnåedes statistisk signifikant reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk. Blodtryksmåling 24 timer efter dosering i forhold til 5-6 timer efter dosering viste

reduktion af blodtrykket i løbet af 24 timer; den naturlige døgnrytme blev bibeholdt. Reduktion af blodtrykket i slutningen af dosisintervallet var 70-80% af effekten set 5-6 timer efter dosering.

Seponering af losartan hos hypertensive patienter medførte ikke en brat stigning af blodtrykket (rebound). På trods af det markante fald i blodtrykket havde losartan ingen klinisk signifikant virkning på hjerterefrekvensen.

Losartan er lige effektiv hos mænd og kvinder samt hos yngre (<65 år) og ældre hypertensive patienter.

LIFE-undersøgelsen

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension) var en randomiseret, trippelblindet, aktiv kontrolleret undersøgelse foretaget hos 9193 hypertensive patienter i alderen 55 til 80 år med EKG-diagnosticeret hypertrofi af venstre ventrikel. Patienterne blev randomiseret til losartan 50 mg én gang dagligt eller atenolol 50 mg én gang dagligt. Hvis det forud fastsatte blodtryk (<140/90 mmHg) ikke blev nået, tilføjedes først hydrochlorthiazid (12,5 mg) og hvis nødvendigt blev dosis af losartan eller atenolol øget til 100 mg én gang dagligt. Andre antihypertensiva, undtagen ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister eller beta-blokkere, blev tilføjet hvis dette var nødvendigt for at opnå det ønskede blodtryk.

Den gennemsnitlige opfølgningstid var 4,8 år.

Det primære effektmål var sammensætningen af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet målt ved en reduktion i den kombinerede incidens af kardiovaskulær død, stroke og myokardieinfarkt. Blodtrykket reduceredes signifikant til samme niveau i de to grupper. Behandlingen med losartan resulterede i en risikoreduktion på 13% ($p=0,021$, 95% konfidensinterval 0,77-0,98) sammenlignet med atenolol for patienter, der nåede det primære sammensatte effektmål. Dette skyldtes hovedsageligt en reduktion i incidensen af stroke. Behandling med losartan reducerede risikoen for stroke med 25% i forhold til atenolol ($p=0,001$, 95% konfidensinterval 0,63-0,89). Hyppigheden af kardiovaskulær død og myokardieinfarkt var ikke signifikant forskellig behandlingsgrupperne imellem.

Race

I LIFE-undersøgelsen havde de negroide patienter, der havde fået behandling med losartan, større risiko for at blive ramt af det primære sammensatte effektmål, dvs. en kardiovaskulær hændelse (f.eks. hjerteinfarkt, kardiovaskulær død) og især stroke, end de negroide patienter, som blev behandlet med atenolol. Derfor var de resultater, der sås for losartan sammenlignet med atenolol i LIFE-undersøgelsen med hensyn til kardiovaskulær morbiditet/mortalitet, ikke gældende for negroide patienter med hypertension og hypertrofi af venstre ventrikel.

RENAAL-undersøgelsen

RENAAL-undersøgelsen (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) var en kontrolleret, klinisk verdensomspændende undersøgelse med 1513 type 2-diabetikere med proteinuri, med eller uden hypertension. 751 patienter blev behandlet med losartan. Målet med undersøgelsen var at vise losartankaliums nyrebeskyttende virkning ud over dets gavnlige indvirkning på blodtrykket.

Patienter med proteinuri og serumkreatinin på 1,3-3,0 mg/dl blev, i tillæg til konventionel antihypertensiv behandling med undtagelse af ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister, randomiseret til losartan 50 mg én gang dagligt, og blev titreret til, hvis nødvendigt, til blodtryksrespons, eller placebo.

Investigatorerne blev instrueret i at titrere forsøgsmedicinen til 100 mg én gang dagligt, hvis dette var relevant; 72% af patienterne fik 100 mg dagligt det meste af tiden. Andre antihypertensive lægemidler (diuretika, calciumantagonister, alfa- og betablokkere samt centralt virkende antihypertensiva) var tilladt som tillægsbehandling efter behov i begge grupper. Patienterne blev fulgt i op til 4,6 år (i gennemsnit 3,4 år). Undersøgelsens primære effektmål var det kombinerede effektmål med fordobling af serumkreatinin, endstage nyresvigt (behov for dialyse eller transplantation) eller død.

Resultaterne viste, at behandling med losartan (327 hændelser) sammenlignet med placebo (359 hændelser) gav 16,1% risikoreduktion ($p=0,022$) for, at patienter nåede det primære, samlede effektmål. For følgende individuelle og kombinerede komponenter af de primære effektmål viste resultaterne ligeledes signifikant risikoreduktion i gruppen, der blev behandlet med losartan: 25,3% risikoreduktion i fordobling af serumkreatinin ($p=0,006$); 28,6% risikoreduktion i kronisk nyresvigt ($p=0,002$); 19,9% risikoreduktion i kronisk nyresvigt eller død ($p=0,009$); 21,0% risikoreduktion i fordobling af serumkreatinin eller kronisk nyresvigt ($p=0,01$). Ratio af mortalitet af enhver årsag var ikke signifikant forskellig mellem de to behandlingsgrupper. Losartan var i denne undersøgelse generelt veltålt, dokumenteret ved en seponeringsincidens på grund af bivirkninger svarende til placebos.

ELITE I og II-undersøgelserne

I ELITE-undersøgelsen, som var af 48 ugers varighed, sås hos patienter ($n=722$) med hjertheinsufficiens (NYHA klasse II-IV) ingen forskel mellem de patienter, der blev behandlet med losartan og de patienter, der fik captopril med hensyn til det primære effektmål for en langtidsændring i nyrefunktionen. Observationen i ELITE I-undersøgelsen, at losartan reducerede risikoen for dødsfald sammenlignet med captopril, blev ikke bekræftet i den efterfølgende ELITE II-undersøgelse, som beskrives nedenfor.

I ELITE II-undersøgelsen blev losartan 50 mg én gang dagligt (startdosis 12,5 mg titreret til 25 mg og derefter 50 mg én gang dagligt) sammenlignet med captopril 50 mg tre gange dagligt (startdosis 12,5 mg titreret til 25 mg og derefter 50 mg tre gange dagligt). Det primære effektmål for denne prospektive undersøgelse var mortalitet af enhver årsag.

I denne undersøgelse blev 3152 patienter med hjertheinsufficiens (NYHA klasse II-IV) fulgt i næsten to år (median 1,5 år) for at undersøge, om losartan reducerede den totale mortalitet bedre end captopril. Det primære effektmål viste ingen statistisk signifikant forskel mellem losartan og captopril i reduktion af mortalitet af enhver årsag.

I begge disse sammenlignende kontrollerede (ikke placebokontrollerede) kliniske undersøgelser af hjertheinsufficienspatienter tålte losartan generelt bedre end captopril målt ved en signifikant lavere incidens af seponering på grund af bivirkninger og en signifikant lavere incidens af hoste.

Der sås en stigning i mortalitet i ELITE II i den lille undergruppe (22% af alle HF-patienter), der tog beta-blokkere ved baseline.

Pædiatrisk hypertension

Cozaars antihypertensive virkning blev fastslået i en klinisk undersøgelse med 177 hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6-16 år med en kropsvægt >20 kg og glomerulær filtrationshastighed >30 ml/min/1,73m². Patienter, som vejede >20 - <50 kg fik enten 2,5, 25 eller 50 mg losartan dagligt, og patienter som vejede >50 kg fik enten 5, 50 eller 100 mg losartan dagligt. Efter tre ugers administration af losartan én gang dagligt reduceredes det laveste blodtryk på en dosisafhængig måde.

Totalt set var der dosisrespons. Dosisresponsforholdet var meget tydeligt i den gruppe, der fik lav dosis sammenlignet med den gruppe, der fik middeldosis (periode I: -6,2 mmHg versus -11,65 mmHg), men det var mindre tydeligt, når man sammenlignede gruppen, der fik middeldosis med gruppen, der fik høj dosis (periode I: -11,65 mmHg versus -12,21 mmHg). De lavest undersøgte doser, 2,5 mg og 5 mg, svarende til en gennemsnitlig daglig dosis på 0,07 mg/kg, gav ingen konsistent antihypertensiv effekt.

Disse resultater blev bekræftet under periode II i undersøgelsen, hvor patienter blev randomiseret til at fortsætte med losartan eller placebo efter tre ugers behandling. Forskellen i blodtryksstigning sammenlignet med placebo var størst i den gruppe, der fik middeldosis (6,70 mmHg middeldosis versus 5,38 mmHg høj dosis). Stigningen i det laveste diastoliske blodtryk var dog den samme hos de patienter, der fik placebo, og hos dem, der fortsatte på losartan på den laveste dosis i hver gruppe, hvilket igen antyder, at den laveste dosis i hver gruppe ikke havde en signifikant antihypertensiv virkning.

Losartans langtidsvirkning på vækst, pubertet og generel udvikling er ikke undersøgt. Langtidsvirkningen af antihypertensiv behandling med losartan i barndommen til reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er heller ikke undersøgt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter peroral administration absorberes losartan godt og undergår first-pass metabolisme, hvorved der dannes en aktiv carboxylsyremetabolit og andre inaktive metabolitter. Den systemiske biotilgængelighed af losartan-tabletter er ca. 33%. Losartans og dets aktive metabolits gennemsnitlige maksimalkoncentration nås i løbet af henholdsvis 1 time og 3-4 timer.

Distribution

Både losartan og dets aktive metabolit bindes $\geq 99\%$ til plasmaproteiner, primært albumin. Losartans fordelingsvolumen er 34 liter.

Biotransformation

Ca. 14% af en intravenøs eller peroralt administreret dosis af losartan omdannes til dets aktive metabolit. Efter peroral og intravenøs administration af ^{14}C -mærket losartankalium, er cirkulerende plasmaradioaktivitet primært knyttet til losartan og dets aktive metabolit. Der sås minimal omdannelse af losartan til dets aktive metabolit hos ca. 1% af de undersøgte individer.

Ud over den aktive metabolit dannes inaktive metabolitter.

Elimination

Losartans og dets aktive metabolits plasmaclearance er henholdsvis ca. 600 ml/min og 50 ml/min. Losartans og dets aktive metabolits renalclearance er henholdsvis ca. 74 ml/min og 26 ml/min. Når losartan administreres peroralt, udskilles ca. 4% af dosis uændret i urinen, og ca. 6% af dosis udskilles via urinen som aktiv metabolit. Losartans og dets aktive metabolits farmakokinetik er lineær med perorale doser af losartankalium på op til 200 mg.

Efter peroral administration falder losartans og dets aktive metabolits plasmakoncentration polyeksponentielt med en terminal halveringstid på henholdsvis ca. 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering én gang dagligt med 100 mg akkumuleres hverken losartan eller dets aktive metabolit i plasma signifikant.

Udskillelse både i galde og urin bidrager til elimination af losartan og dets metabolitter. Efter en peroral dosis/intravenøs administration af ^{14}C -mærket losartan til mennesker, blev ca. 35%/43% af radioaktiviteten genfundet i urin og 58%/50% i fæces.

Patientkarakteristika

Losartans og dets aktive metabolits plasmakoncentration hos ældre hypertensive patienter var ikke signifikant forskellig fra den, der sås hos unge hypertensive patienter.

Hos hypertensive kvinder var losartans plasmakoncentration op til to gange højere end hos hypertensive mænd, mens den aktive metabolits plasmakoncentration ikke var forskellig mellem mænd og kvinder.

Hos patienter med mild til moderat alkoholinduceret levercirrose var losartans og dets aktive metabolits plasmakoncentration efter peroral administration henholdsvis 5 og 1,7 gange højere end hos unge frivillige mænd (se pkt. 4.2 og 4.4).

Losartans plasmakoncentration er uændret hos patienter med kreatinin-clearance >10 ml/minut. Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion er losartans AUC ca. 2 gange højere hos patienter i hæmodialyse.

Den aktive metabolits plasmakoncentrationer er uændret hos patienter med nyreinsufficiens eller hos patienter i hæmodialyse.

Hverken losartan eller dets aktive metabolit kan fjernes ved hæmodialyse.

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter

Losartans farmakokinetik er undersøgt hos 50 hypertensive pædiatriske patienter >1 måned til <16 år efter peroral administration én gang dagligt af ca. 0,54-0,77 mg/kg losartan (gennemsnitlige doser).

Resultaterne viste, at den aktive metabolit dannes fra losartan i alle aldersgrupper. Resultaterne viste groft set lignende farmakokinetiske parametre for losartan efter peroral administration hos spædbørn og små børn, børn i førskolealderen, børn i skolealderen samt unge. Metabolittens farmakokinetiske parametre adskilte sig i højere grad mellem aldersgrupperne. Når børn i førskolealderen blev sammenlignet med unge, blev disse forskelle statistisk signifikante. Eksponering hos spædbørn/små børn var forholdsvis høj.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker på basis af konventionelle undersøgelser af generel farmakologi, genotoksicitet samt karcinogent potentiale. I gentagne dosistoksicitetsundersøgelser inducerede administration af losartan et fald i de røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), en stigning i urinstof-N i serum og lejlighedsvis stigninger i serumkreatinin, fald i hjertevægt (uden histologisk korrelat) og gastrointestinale forandringer (læsion af slimhindemembranen, mavesår, erosioner, blødninger). Som andre lægemidler, der direkte påvirker renin-angiotensinsystemet, inducerer losartan bivirkninger i det sene stadie af fosterudviklingen, som medfører fosterdød og misdannelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hver tablet indeholder følgende inaktive indholdsstoffer:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Lactosemonohydrat

Prægelatineret majsstivelse

Magnesiumstearat (E572)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Hypromellose (E464)

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg og 100 mg indeholder kalium i følgende mængder: Henholdsvis 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) og 8,48 mg (0,216 mEq).

Cozaar 12,5 mg tabletter kan også indeholde carnaubavoks (E903), titandioxid (E171), indigocarmin (E132).

Cozaar 25 mg tabletter kan også indeholde carnaubavoks (E903), titandioxid (E171).

Cozaar 50 mg tabletter kan også indeholde carnaubavoks (E903), titandioxid (E171).

Cozaar 100 mg tabletter kan også indeholde carnaubavoks (E903), titandioxid (E171).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 eller 500 tabletter. HDPE-flasker à 100 tabletter. En pakning med 35 tabletter (21 stk. à 12,5 mg og 14 stk. à 50 mg) eller 28 tabletter (21 stk. à 12,5 mg og 7 stk. à 50 mg) kan fås i en PVC/PE/PVDC titreringspakning.

Cozaar 25 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7 eller 28 tabletter.

Cozaar 50 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 eller 500 tabletter. HDPE-flasker à 100 tabletter eller 300 tabletter. PVC/aluminiumsfolie/nylonblister med aluminiumsfolie i pakninger à 10, 14 og 28 tabletter. En pakning med 35 tabletter (21 stk. à 12,5 mg og 14 stk. à 50 mg) eller 28 tabletter (21 stk. à 12,5 mg og 7 stk. à 50 mg) kan fås i en PVC/PE/PVDC titreringspakning.

Cozaar 100 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE-flasker à 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<DD,MM,ÅÅÅÅ>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton for Cozaar 12,5 mg blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 eller 500 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

Blister til Cozaar 12,5 mg filmovertrukne tabletter
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton for Cozaar 12,5 mg HDPE-flaske****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Flaskeetiket til Cozaar 12,5 mg HDPE-flaske****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton for Cozaar 25 mg blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar 25 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 25 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

Blister til Cozaar 25 mg filmovertrukne tabletter
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar 25 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton for Cozaar 50 mg blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar 50 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 eller 500 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

Blister til Cozaar 50 mg filmovertrukne tabletter
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar 50 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton for Cozaar 50 mg HDPE-flaske****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar 50 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 eller 300 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Flaskeetiket til Cozaar 50 mg HDPE-flaske****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar 50 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 eller 300 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton for Cozaar 100 mg blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar 100 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blister til Cozaar 100 mg filmovertrukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar 100 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton for Cozaar 100 mg HDPE-flaske****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar 100 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Flaskeetiket til Cozaar 100 mg HDPE-flaske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar 100 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton for Cozaar 12,5 mg og 50 mg (startpakke)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Cozaar 50 mg filmovertrukne tabletter

Losartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver Cozaar 12,5 mg filmovertrukken tablet indeholder 12,5 mg losartankalium

Hver Cozaar 50 mg filmovertrukken tablet indeholder 50 mg losartankalium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 dages startpakke

Hver pakke indeholder i alt 35 tabletter:

21 filmovertrukne tabletter à 12,5 mg og 14 filmovertrukne tabletter à 50 mg losartankalium.

Hver pakke indeholder i alt 28 tabletter:

21 filmovertrukne tabletter à 12,5 mg og 7 filmovertrukne tabletter à 50 mg losartankalium.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF

UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**Trefold****Blister til Cozaar 12,5 mg filmovertukne tabletter****Blister til Cozaar 50 mg filmovertukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar 12,5 mg filmovertukne tabletter

Cozaar 50 mg filmovertukne tabletter

Losartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

UGE 1

(dag 1-7)

1 tablet = 12,5 mg dagligt

Anvend dette blisterkort først

UGE 2

(dag 8-14)

2 tabletter = 25 mg dagligt

UGE 3

(dag 15-21)

1 tablet = 50 mg dagligt

UGE 4

(dag 22-28)

1 tablet = 50 mg dagligt

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Cozaar filmovertrukne tabletter losartankalium

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Cozaar til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Cozaars virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Cozaar
3. Sådan skal De tage Cozaar
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Cozaar
6. Yderligere oplysninger

1. COZAARS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Cozaar tilhører en medicingruppe, der er kendt som angiotensin II-receptorantagonister. Angiotensin II er et stof, der dannes i kroppen, og som binder sig til receptorer i blodkarrene og får dem til at trække sig sammen. Dette medfører en stigning i blodtrykket. Cozaar forhindrer, at angiotensin II binder sig til disse receptorer, hvilket får blodkarrene til at slappe af og dermed sænker blodtrykket. Cozaar forsinker nedgang i nyrefunktionen hos patienter med forhøjet blodtryk og type II-diabetes.

Cozaar anvendes til

- at behandle patienter med forhøjet blodtryk (hypertension);
- at beskytte nyrerne hos type 2-diabetikere med forhøjet blodtryk, hvor laboratorieprøver viser nedsat nyrefunktion og proteinuri $\geq 0,5$ g pr. dag (en tilstand hvor urinen indeholder en unormal mængde protein);
- at behandle patienter med kronisk nedsat hjertefunktion, når lægen finder behandling med særlige lægemidler, der kaldes angiotensinkonverterende enzymhæmmere uegnet (ACE-hæmmere, medicin til at sænke blodtrykket). Hvis Deres nedsatte hjertefunktion er blevet stabiliseret med ACE-hæmmere, behøver De ikke at skifte til Cozaar;
- patienter med både højt blodtryk og en fortykkelse af hjertevæggen, hvor Cozaar kan nedsætte risikoen for slagtilfælde ("LIFE"-indikationen).

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE COZAAR

Tag ikke Cozaar hvis

- De er overfølsom (allergisk) over for losartan eller et af de øvrige indholdsstoffer,
- Deres leverfunktion er alvorligt nedsat,
- De er gravid, tror De kan være gravid eller planlægger at blive gravid (se også "Graviditet og amning"),
- De ammer.

Vær ekstra forsigtig med at tage Cozaar

Tal med lægen eller apoteket, inden De tager Cozaar:

- hvis De tidligere har haft angioødem (hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge) (se også afsnit 4 "Bivirkninger"),
- hvis De kaster voldsomt op eller har kraftig diarré, som fører til stort tab af væske og/eller salt fra kroppen,
- hvis De får diuretika (vanddrivende medicin som øger mængden af vand, der passerer ud gennem nyrerne), eller hvis De er på saltbegrænset diæt, som medfører stort tab af væske og salt fra kroppen (se afsnit 3 "Dosering til særlige patientgrupper"),
- hvis De har forsnævring eller blokering af de blodkar, der fører til nyrerne, eller hvis De for nylig har fået nyretransplantation,
- hvis Deres leverfunktion er nedsat (se afsnit 2 "Tag ikke Cozaar" og afsnit 3 "Dosering til særlige patientgrupper"),
- hvis De har nedsat hjertefunktion, med eller uden nedsat nyrefunktion, eller samtidig alvorlig livstruende rytmeforstyrrelser i hjertet. Det er nødvendigt at være særlig forsigtig, hvis De samtidig er i behandling med en beta-blokker,
- hvis De har problemer med hjerteklapperne eller hjertemusklen,
- hvis De har sygdom i hjertets kranspulsårer (forårsaget af nedsat blodgennemstrømning i hjertets blodkar), eller De har sygdom i hjernens blodkar (forårsaget af nedsat blodcirkulation i hjernen),
- hvis De har primær hyperaldosteronisme (et syndrom der er forbundet med øget udskillelse af hormonet aldosteron fra binyrerne, som skyldes en abnormitet i kirtlen).

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, herunder urtemedicin og naturlægemidler.

Vær særlig forsigtig, hvis De får den medicin, der nævnes nedenfor, mens De er i behandling med Cozaar:

- Anden blodtrykssænkende medicin da denne kan sænke Deres blodtryk yderligere. Blodtrykkes kan også sænkes med en af følgende typer/slags medicin: Tricyklisk antidepressiv medicin, medicin til behandling af psykotiske tilstande, baclofen, amifostin.
- Medicin som holder på kalium eller som kan øge indholdet af kalium (f.eks. kaliumtilskud, salterstatninger, der indeholder kalium eller kaliumbesparende medicin som visse vanddrivende lægemidler [amilorid, triamteren, spironolacton] eller heparin).
- NSAID som f.eks. indomethacin, herunder COX-2-hæmmere (medicin som hjælper på betændelsestilstande, og som også kan bruges til smertelindring), da disse kan nedsætte losartans blodtrykssænkende virkning.

Hvis Deres nyrefunktion er nedsat, kan samtidig brug af disse typer medicin føre til forværring af nyrefunktionen.

Medicin, der indeholder lithium, bør ikke tages sammen med losartan, uden at lægen overvåger behandlingen nøje. Det kan være hensigtsmæssigt med særlige forholdsregler (f.eks. blodprøver).

Brug af Cozaar sammen med mad og drikke

De kan tage Cozaar med eller uden mad.

Graviditet og amning

De bør ikke tage Cozaar i de første 12 uger af graviditeten, og De må overhovedet ikke tage det efter 13. uge, da brug under graviditet kan være skadeligt for barnet.

Hvis De bliver gravid, mens De tager Cozaar, skal De omgående kontakte lægen. Skift til anden egnet behandling bør foretages før planlagt graviditet.

De må ikke tage Cozaar, hvis De ammer.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Brug til børn og unge

Cozaar er undersøgt hos børn. Tal med lægen for at få yderligere information.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke udført undersøgelser af virkningen på evnen til at køre bil eller arbejde med maskiner. Det er ikke sandsynligt, at Cozaar vil påvirke Deres evne til at køre bil eller arbejde med maskiner. Som det dog er tilfældet med megen anden medicin til behandling af forhøjet blodtryk, kan Cozaar medføre svimmelhed eller døsighed hos nogle mennesker. Hvis De oplever svimmelhed eller døsighed, bør De tale med Deres læge, før De foretager lignende aktiviteter.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Cozaar

Cozaar indeholder lactosemonohydrat. Hvis lægen har fortalt Dem, at der er visse sukkerarter, De ikke kan tåle, skal De kontakte Deres læge, før De tager denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE COZAAR

Tag altid Cozaar nøjagtigt efter lægens anvisning. Lægen bestemmer, hvilken dosis af Cozaar der er hensigtsmæssig for Dem, afhængigt af Deres tilstand, og om De tager anden medicin. Det er vigtigt at fortsætte med at tage Cozaar, så længe lægen foreskriver det, det vil sikre en jævn kontrol af Deres blodtryk.

Patienter med forhøjet blodtryk

Behandlingen starter normalt med 50 mg losartan (en tablet Cozaar 50 mg) én gang dagligt. Den største blodtryksnænkende virkning bør være nået 3-6 uger efter start af behandling. Hos nogle patienter kan dosis senere øges til 100 mg losartan (to tabletter Cozaar 50 mg) én gang dagligt. Hvis De har indtryk af, at virkningen af losartan er for stærk eller for svag, skal De tale med Deres læge eller apoteket.

Patienter med forhøjet blodtryk og type 2-diabetes

Behandlingen starter normalt med 50 mg losartan (en tablet Cozaar 50 mg) én gang dagligt. Dosis kan senere øges til 100 mg losartan (to tabletter Cozaar 50 mg) én gang dagligt, afhængigt af hvordan Deres blodtryk reagerer på behandlingen.

Cozaartabletter kan gives sammen med anden blodtryksnænkende medicin (f.eks. diuretika, calciumkanalblokkere, alfa- eller beta-blokkere og centralt virkende lægemidler) og også sammen med insulin og anden medicin, som bruges til at nedsætte blodglucosen (f.eks. sulfonylurinstoffer, glitazoner og glucosidasehæmmere).

Patienter med nedsat hjertefunktion

Behandlingen starter normalt med 12,5 mg losartan (en tablet Cozaar 12,5 mg) én gang dagligt. Dosis bør sædvanligvis øges trinvis en gang om ugen (dvs 12,5 mg dagligt i den første uge, 25 mg dagligt i den næste uge, 50 mg dagligt i den tredje uge) op til en vedligeholdelsesdosis på 50 mg losartan (en tablet Cozaar 50 mg) én gang dagligt afhængigt af Deres tilstand.

I behandlingen af nedsat hjertefunktion er Cozaar normalt kombineret med et diuretikum (medicin som øger mængden af vand, der passerer ud gennem nyrerne) og/eller digitalis (medicin som er med til at gøre hjertet stærkere og mere effektivt) og/eller beta-blokkere.

Dosering til særlige patientgrupper

Lægen kan tilråde en lavere dosis, især for visse patienter i starten af behandlingen, f.eks. patienter som får vanddrivende medicin i høje doser, patienter med nedsat leverfunktion eller patienter over 75

år. Cozaar bør ikke gives til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se afsnittet "Tag ikke Cozaar").

Indgivelse

Tabletterne bør sluges sammen med et glas vand. De bør forsøge at tage Deres daglige dosis på samme tid hver dag. Det er vigtigt, at De fortsætter med at tage Cozaar, indtil lægen siger noget andet.

Hvis De har taget for meget Cozaar

Hvis De kommer til at tage for mange tabletter, eller et barn sluger nogle tabletter, skal De straks kontakte lægen. Symptomer på overdosering er lavt blodtryk, øget hjerterytme, muligvis nedsat hjerterytme.

Hvis De har glemt at tage Cozaar

Hvis De kommer til at glemme en daglig dosis, skal De blot tage næste dosis som normalt. Tag ikke dobbelt dosis for at opveje den glemte tablet. Hvis De har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin, så spørg lægen eller på apoteket.

4. BIVIRKNINGER

Cozaar kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De oplever følgende, skal De stoppe med at tage Cozaartabletter og straks fortælle lægen om det eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital:

En alvorlig allergisk reaktion (udslæt, kløe, hævelse af ansigt, læber, mund eller svælg, som gør det svært at synke eller trække vejret).

Dette er en alvorlig men sjælden bivirkning, som rammer mere end 1 ud af 10.000 patienter men færre end 1 ud af 1.000 patienter. De kan få brug for hurtig lægehjælp eller indlæggelse på hospital.

Medicinens bivirkninger inddeles på følgende måde:

Meget almindelig:	Forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter
Almindelig:	Forekommer hos 1 ud af 100 til 1 ud af 10 patienter
Ikke almindelig:	Forekommer hos 1 ud af 1.000 til 1 ud af 100 patienter
Sjælden:	Forekommer hos 1 ud af 10.000 til 1 ud af 1.000 patienter
Meget sjælden:	Forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter
Ikke kendt	(Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Følgende bivirkninger er set for Cozaar:

Almindelige:

- Svimmelhed
- Lavt blodtryk
- Svækkelse
- Træthed
- For lidt sukker i blodet (hypoglykæmi)
- For meget kalium i blodet (hyperkaliæmi).

Ikke almindelige:

- Søvnighed
- Hovedpine
- Søvnforstyrrelser
- Følelse af at hjertet slår meget hurtigt (palpitationer)

- Stærke smerter i brystet (angina pectoris)
- Lavt blodtryk (især efter stort tab af vand fra blodkarrene i kroppen, f.eks. hos patienter med alvorligt nedsat hjertefunktion eller ved behandling med store doser vanddrivende medicin)
- Blodtryksfald, der viser sig, når man rejser sig fra liggende eller siddende stilling, og som kan have forbindelse til størrelsen af dosis
- Åndenød (dyspnø)
- Mavesmerter
- Forstoppelse
- Diarré
- Kvalme
- Opkastning
- Nældefeber (urticaria)
- Kløe (pruritus)
- Udslæt
- Lokal hævelse (ødem).

Sjældne:

- Betændelse i blodkarrene (vasculitis, herunder Schönlein Henochs purpura)
- Følelsesløshed eller snurrende fornemmelse (paræstesi)
- Besvimelse (synkope)
- Meget hurtige og uregelmæssige hjerteslag (atrieflimren), slagtilfælde (hjernen)
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Forhøjet ALAT (alaninaminotransferase i blodet), som sædvanligvis forsvinder, når behandlingen stoppes.

Ikke kendt:

- Nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- Nedsat antal blodplader
- Migræne
- Hoste
- Unormal leverfunktion
- Muskel- eller ledsmerter
- Forandringer i nyrefunktionen (kan forsvinde ved stop af behandling), herunder nyresvigt
- Influenzalignende symptomer
- Stigning i urinstoffet i blodet
- Ændring i kreatinin og kalium i blodet hos patienter med nedsat hjertefunktion
- Rygsmerter og urinvejsinfektion.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE COZAAR

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Cozaar efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar Cozaar i den originale yderpakning.

Åbn ikke blisterpakningen før De er klar til at tage medicinen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Cozaar indeholder

Det aktive indholdsstof er losartankalium.

Hver Cozaar 12,5 mg tablet indeholder 12,5 mg losartankalium.

Hver Cozaar 25 mg tablet indeholder 25 mg losartankalium.

Hver Cozaar 50 mg tablet indeholder 50 mg losartankalium.

Hver Cozaar 100 mg tablet indeholder 100 mg losartankalium.

De øvrige indholdsstoffer er:

MikrokrySTALLinsk cellulose (E460), lactosemonohydrat, prægelatineret majsstivelse, magnesiumstearat (E572), hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464).

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg og 100 mg indeholder kalium i følgende mængder: Henholdsvis 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) og 8,48 mg (0,216 mEq).

Cozaar 12,5 mg tabletter kan også indeholde carnaubavoks (E903), titandioxid (E171), indigocarmin (E132).

Cozaar 25 mg tabletter kan også indeholde carnaubavoks (E903), titandioxid (E171).

Cozaar 50 mg tabletter kan også indeholde carnaubavoks (E903), titandioxid (E171).

Cozaar 100 mg tabletter kan også indeholde carnaubavoks (E903), titandioxid (E171).

Cozaars udseende og pakningstørrelse

Cozaar fås som fillovertrukne tabletter uden delekærv indeholdende 12,5 mg losartankalium.

Cozaar fås som fillovertrukne tabletter uden delekærv indeholdende 25 mg losartankalium.

Cozaar fås som fillovertrukne tabletter med delekærv indeholdende 50 mg losartankalium.

Cozaar fås som fillovertrukne tabletter uden delekærv indeholdende 100 mg losartankalium.

Cozaar fås i følgende pakningsstørrelser:

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 eller 500 tabletter. HDPE-flasker à 100 tabletter. En pakning med 35 tabletter (21 stk. à 12,5 mg og 14 stk. à 50 mg) eller 28 tabletter (21 stk. à 12,5 mg og 7 stk. à 50 mg) kan fås i en PVC/PE/PVDC titreringspakning.

Cozaar 25 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7 eller 28 tabletter.

Cozaar 50 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 eller 500 tabletter. HDPE-flasker à 100 tabletter eller 300 tabletter. PVC/aluminiumsfolie/nylonblister med aluminiumsfolie i pakninger à 10, 14 og 28 tabletter. En pakning med 35 tabletter (21 stk. à 12,5 mg og 14 stk. à 50 mg) eller 28 tabletter (21 stk. à 12,5 mg og 7 stk. à 50 mg) kan fås i en PVC/PE/PVDC titreringspakning.

Cozaar 100 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE-flasker à 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen Fremstiller

[Udfyldes nationalt]

[Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

<u>Medlemsstat</u>	<u>Særnavn</u>
Belgien	COZAAR 100 mg
Belgien	COZAAR 50 mg
Belgien	COZAAR 12,5 mg
Belgien	COZAAR CARDIO START
Belgien	LOORTAN 100 mg
Belgien	LOORTAN 50 mg
Belgien	LOORTAN 12,50 mg
Belgien	LOORTAN CARDIOSTART
Bulgarien	Cozaar
Cypern	COZAAR
Danmark	Cozaar, Cozaar Startpakke
Estland	Cozaar, Cozaar 12,5 mg
Finland	Cozaar
Frankrig	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Frankrig	Cozaar 50 mg scored coated tablets
Grækenland	COZAAR
Holland	Cozaar 50
Holland	Cozaar 100
Irland	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Irland	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Irland	COZAAR 12.5 mg Film-coated Tablets
Italien	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Italien	LORTAAN 12.5 mg compresse rivestite con film
Italien	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film
Letland	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Letland	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Litauen	Cozaar (Losartan)
Luxemburg	COZAAR 100 mg
Luxemburg	COZAAR 50 mg
Luxemburg	COZAAR 12,5 mg
Luxemburg	COZAAR CARDIO START
Luxemburg	LOORTAN 100 mg
Luxemburg	LOORTAN 50 mg
Luxemburg	LOORTAN 12,50 mg
Luxemburg	LOORTAN CARDIO START
Malta	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita

Polen	COZAAR
Portugal	COZAAR
Portugal	COZAAR 100 mg
Portugal	COZAAR IC
Portugal	COZAAR IC – Titulação
Portugal	LOORTAN IC
Portugal	LORTAAN IC – Titulação
Portugal	LOORTAN
Portugal	LOORTAN 100 mg
Rumænien	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg
Slovenien	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Slovenien	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Slovenien	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Spanien	Cozaar 12,5 mg Inicio
Spanien	Cozaar 50 mg
Spanien	Cozaar 100 mg
Storbritannien	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS
Storbritannien	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS
Storbritannien	COZAAR 100 MG FILM-COATED TABLETS
Sverige	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
Tyskland	CARDOPAL START 12,5 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR 100 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR 50 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR START 12.5 mg Filmdabletten
Tyskland	PINZAAR 100 mg Filmdabletten
Tyskland	PINZAAR 50 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmdabletten
Ungarn	Cozaar
Østrig	Cosaar 12,5 mg – Filmdabletten
Østrig	Cosaar 50 mg – Filmdabletten
Østrig	Cosaar 100 mg – Filmdabletten
Island	Cozaar
Norge	Cozaar

Denne indlægsseddel blev senest godkendt