

**LISA I**

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E,  
MANUSTAMISVIISI(DE), TAOTLEJA(TE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU  
LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Viin, Austria	Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Viin, Austria	Cosaar 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Viin, Austria	Cosaar 100 mg - Filmtabletten	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgia	COZAAR 100 mg	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgia	COZAAR 50 MG	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgia	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brüssel, Belgia	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgia	LOORTAN 100 mg	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgia	LOORTAN 50 mg	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgia	LOORTAN 12,50 mg	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgia	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Bulgaaria	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgaaria	Cozaar	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Küpros	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	COZAAR	50 MG	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Küpros	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	COZAAR	100 MG	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Taani	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Taani	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Taani	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Taani	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Holland	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Eesti	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Eesti	Cozaar	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Eesti	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Eesti	Cozaar	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Eesti	Cozaar 12,5 mg	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Soome	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holland	Cozaar	12.5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Soome	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holland	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Soome	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holland	Cozaar	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Soome	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holland	Cozaar	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Prantsusmaa	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Prantsusmaa	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Prantsusmaa	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Prantsusmaa	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Saksamaa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksamaa	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Saksamaa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksamaa	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Saksamaa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksamaa	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Saksamaa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksamaa	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Saksamaa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksamaa	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Saksamaa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksamaa	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Saksamaa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksamaa	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Saksamaa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksamaa	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Saksamaa	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Saksamaa	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Kreeka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreeka	COZAAR	12.5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Kreeka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreeka	COZAAR	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Kreeka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreeka	COZAAR	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Ungari	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungari	Cozaar	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Ungari	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungari	Cozaar	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Ungari	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungari	Cozaar	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Iirimaa	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Ühendkuningriik	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Iirimaa	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Ühendkuningriik	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Iirimaa	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Ühendkuningriik	COZAAR 12.5 mg Film-coated Tablets	12.5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Itaalia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbri 6, 00191 Rooma, Itaalia	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Itaalia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbri 6, 00191 Rooma, Itaalia	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Itaalia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rooma, Itaalia	LORTAAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Itaalia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rooma, Itaalia	NEO-LOTAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Itaalia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rooma, Itaalia	NEO-LOTAN 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Itaalia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rooma, Itaalia	NEO-LOTAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Itaalia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rooma, Itaalia	LOSAPREX 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Itaalia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rooma, Itaalia	LOSAPREX 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Itaalia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rooma, Itaalia	LOSAPREX 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Läti	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV- 1013, Riia, Läti	Cozaar 50 mg film- coated tablets	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne



Läti	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riia, Läti	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Leedu	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT-01112 Vilnius, Leedu	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Leedu	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT-01112 Vilnius, Leedu	Cozaar (Losartan)	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Leedu	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT-01112 Vilnius, Leedu	Cozaar (Losartan)	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brüssel, Belgia	COZAAR 100 mg	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brüssel, Belgia	COZAAR 50 MG	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brüssel, Belgia	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brüssel, Belgia	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Luksemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgia	LOORTAN 100 mg	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Luksemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgia	LOORTAN 50 mg	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Luksemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgia	LOORTAN 12,50 mg	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Luksemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgia	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Ühendkuningriik	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Holland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 50	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Holland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 100	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Poola	MSD Polska Sp. z o.o. COZAAR Chłodna 51 00-867 Varssavi, Poola		12.5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Poola	MSD Polska Sp. z o.o. COZAAR Chłodna 51 00-867 Varssavi, Poola		50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Poola	MSD Polska Sp. z o.o. COZAAR Chłodna 51 00-867 Varssavi, Poola		100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
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	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
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	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

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	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
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	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100 mg	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Rumeenia	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Şos. Bucureşti-Ploieşti, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bukarest, Rumeenia	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Sloveenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Sloveenia	Cozaar 12,5 mg filmisko obložene tablete	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Sloveenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Sloveenia	Cozaar 50 mg filmisko obložene tablete	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Sloveenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Sloveenia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Hispaania	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRIID, Hispaania	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Hispaania	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRIID, Hispaania	Cozaar 50 mg	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Hispaania	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRIID, Hispaania	Cozaar 100 mg	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Rootsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Rootsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Rootsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Rootsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Ühendkuningriik	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50 MG	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Ühendkuningriik	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS	25 MG	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Ühendkuningriik	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Ühendkuningriik	COZAAR 100 MG FILM-COATED TABLETS	100 MG	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne

Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Norra	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	12,5 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Norra	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	50 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne
Norra	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar	100 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid suukaudne



## **II LISA**

### **EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED**

## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

### COZAAR COMP.-i JA SARNASTE NIMETUSTE (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Cozaar Comp. ja Cozaar Comp Forte (losartaan/hüdroklorotiasiid) on lisatud ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamisele kuuluvate ravimite nimekirja, mille koostas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm kooskõlas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõikega 2. Et liikmesriikides on eespool nimetatud ravimitele (ja sarnastele nimetustele) müügilubade andmise kohta vastu võetud erinevaid otsuseid, tegi Taani muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 kohaselt inimravimite komiteele / Euroopa Raviameti sekretariaadile ametliku esildise, et lahendada lahknevusi eri riikides registreeritud ravimi omaduste kokkuvõtetes ja seega ühtlustada neid kogu Euroopa Liidus.

Losartaan on suu kaudu toimiv angiotensiin-II (Ang-II) retseptori antagonist, mis toimib retseptori AT1 alatüübile, blokeerides seega reniini-angiotensiini süsteemi (RAS) kaskaadis Ang-II toime. Hüdroklorotiasiid on tiasiid-diureetikum, mida kasutatakse ka antihüpertensiivse ravimina. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, põhjustades plasma reniini aktiivsuse suurenemist, aldosterooni erituse suurenemist,  $K^+$  ja  $HCO_3^-$  suuremat kaotust uriiniga ning plasma  $K^+$  sisalduse vähenemist.

Peamised lahknevused olemasolevates ravimi omaduste kokkuvõtetes esinesid punktis 4.1 „Näidustused”, punktis 4.3 „Vastunäidustused” ja punktis 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”.

#### Näidustused (ravimi omaduste kokkuvõtte punkt 4.1)

- Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel losartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei anna piisavat tulemust

Näidustuse „essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel losartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei anna piisavat tulemust” osas on efektiivsus ja ohutus tõestatud. Seega pidas inimravimite komitee seda vastuvõetavaks näidustuseks.

- Keskmise kuni raske hüpertensiooniga patsientide ja vasaku vatsakese hüpertroofia suure või väga suure riskiga patsientide esmane ravi

Inimravimite komitee otsustas, et fikseeritud annuste kombinatsiooni näidustusel hüpertensiooni esmaseks raviks puudub positiivne riski ja kasulikkuse suhe ning et see ei ole seetõttu vastuvõetav.

Olemasolevate andmete põhjal ei saa öelda, et esmasel ravil fikseeritud annuste kombinatsiooniga oleks heakskiidetud näidustuse astmelise lähenemisega võrreldes eeliseid. Esimese 4 nädala jooksul ei täheldatud olulist erinevust nende raske hüpertensiooniga patsientide arvus, kelle vererõhk olulisel määral langes. Üle 50% fikseeritud annuste kombinatsiooni saanud patsientidest, kelle vererõhk langes 4 nädala jooksul oodatavale tasemele, ei vajanud kombinatsioonravimit. Need patsiendid (9,4%) oleksid fikseeritud annuste kombinatsiooni pikaajalise manustamise korral osutunud liigravituks. Võttes arvesse vaid 8,2% patsiente, kelle vererõhk langes oodatavale tasemele mõnevõrra kiiremini kui astmelist ravi saavatel patsientidel, osutub riski ja kasulikkuse suhe negatiivseks nii raske kui ka kerge kuni keskmise hüpertensiooniga patsientide puhul.

Et müügiloa hoidja ei esitanud andmeid, mis selgelt kirjeldaksid populatsiooni, kellele oleks fikseeritud annuste kombinatsioon kardiovaskulaarhaiguste korral kasulik, tuleb hinnata esmase ravi näidustuse riski ja kasulikkuse suhet ning inimravimite komitee seda näidustust ei toeta.

- Kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski vähendamine vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsetel patsientidel

Esildise menetluse ajal tegi müügiloa hoidja ettepaneku muuta näidustust, asendades „kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse” „insuldiga”. LIFE-uuringut on hinnatud varem ning

selle tulemusena on registreeritud ulatuslikum näidustus, st ainult „insuldi” asemel kasutatakse nimetust „kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamine” (mõõdetuna kardiovaskulaarsete surmade, ajuinfarktide ja müokardiinfarktide kombineeritud esinemissagedusena). See on näidustus, mille kohta on müügiloa taotleja teinud käesolevaks ajaks ettepaneku ning mis on registreeritud Euroopa Liidu 15 liikmesriigis. Kõnealuse laiema näidustuse põhjus on see, et LIFE-uuring ei olnud platseebokontrollitud uuring, milles oleks uuritud ravimi toimet insuldile võrdluses platseeboga, vaid aktiivselt kontrollitud uuring, milles võrreldi losartaanil põhinevat ja atenoloolil põhinevat antihüpertensiivset ravi ja mille esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne surm, insult ja müokardiinfarkt. Seda kombineeritud tulemusnäitajat võib käsitada kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse näitajana ning seda on kasutatud inimravimite komitees arutletud mitme ravimi (nt statiinide) näidustustes.

Beetablokaatorite manustamine üksi või koos diureetikumidega vähendas uuringu ajal paljude kardiovaskulaarsete häirete esinemissagedust 15–45%. LIFE-uuringus täheldati losartaanipõhise ravistrateegia puhul insuldi osas lisakasulikkust ning toime oli müokardiinfarkti ja kardiovaskulaarsetesse haigustesse suremise osas sarnane, mis viitab sellele, et beetablokaatorite täheldatud kasulik toime kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele kehtib ka losartaani korral.

Sellest ajast saadik on kaheldud atenolooli kasulikus toimes kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse suhtes. Hiljutine ülevaade ajakirjas British Medical Journal näitab, et eelkõige atenolooli insuldi ennetav toime on nõrgem kui teistel antihüpertensiivsetel ravimitel – suhteline risk on 1,26 (95% usaldusvahemik 1,15–1,38). Järelikult tähendab losartaani puhul täheldatud riski 25% vähenemine võrdluses atenolooliga, et losartaani insuldi ennetav toime on samas suurusjärgus kui teistel antihüpertensiivsetel ravimitel.

Kuigi losartaani monoterapia väljapakutud näidustus kiideti inimravimite komitee pleenmil häälteenamusega heaks ning seda toetab sõnastus „insuldiriski vähendamine hüpertensiivsetel patsientidel, kel esineb EKG abil diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia”, kehtivad fikseeritud annuste kombinatsiooni osas alljärgnevad kaalutlused.

Inimravimite komitee väljendas ettevaatlikkust selle üle, et Cozaar Comp.-i kummagi toimeaine (losartaani ja hüdroklorotiasiidi) panust kõnealusesse näidustusse ei ole tõestatud, nagu on sätestatud fikseeritud annuse kombinatsioonina manustatavate ravimite suunistes. Losartaani rühmas sai 44% patsientidest hüdroklorotiasiidi, atenolooli rühmas 38%. Müügiloa hoidja ei esitanud andmeid selle kohta, et hüdroklorotiasiidi saanud patsientidel oleks kliiniliste tulemusnäitajate osas esinenud kliinilisi eeliseid, võrreldes nendega, kes hüdroklorotiasiidi ei saanud. Müügiloa hoidjal paluti nende patsientide alarühmade (losartaan, atenolool, losartaan + hüdroklorotiasiid, atenolool + hüdroklorotiasiid) kohta esitada ohutuse ja efektiivsuse andmed, et saada paremat ülevaadet hüdroklorotiasiidi osakaalust üldises kasulikkuse ja riski suhtes. Peale selle ei kiideta LIFE-uuringu andmete põhjal heaks hüdroklorotiasiidi ennetavat näidustust.

Inimravimite komitee otsustas seepärast, et näidustuse „kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski (või insuldiriski) vähendamine vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsetel patsientidel” riski ja kasulikkuse suhe on negatiivne ning seda näidustust fikseeritud annuste kombinatsiooni korral ei saa heaks kiita.

#### Punkt 4.3 „Vastunäidustused”

Inimravimite komitee arvas, et kõikides liikmesriikides tuleb ravimi omaduste kokkuvõttesse lisada järgmised vastunäidustused: raske neerupuudulikkus; elektrolüüdihäired, nagu hüponatreemia, hüpokaleemia, hüperkaltseemia; hüperurikeemia; rasedus ja imetamine; Lapp-laktaasi vaegus; maksapuudulikkus; Addisoni tõbi. Arvestades, et pediaatriline tööriühm ei ole oma arvamust veel esitanud, saab lõplikke järeldusi laste ja täiskasvanute uuringute kohta teha alles selle esitamise järel.

#### Punkt 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”

Inimravimite komitee arvas, et kõikides liikmesriikides tuleb ravimi omaduste kokkuvõttesse lisada järgmised hoiatused: hemodialüüs, mustanahalised patsiendid, obstruktiivne südameklapirike,

operatsioon/anesteesia. Arvestades, et pediatriline töörühm ei ole oma arvamust veel esitanud, saab lõplikke järeldusi laste ja täiskasvanute uuringute kohta teha alles selle esitamise järel.

#### Rasedus ja imetamine

Inimravimite komitee arvas, et ravimi omaduste kokkuvõttes on vaja muuta rasedust ja imetamist käsitlevat teksti (punktid 4.3, 4.4 ja 4.6), et see sisaldaks ravimiohutuse töörühma aruande lõpptulemust angiotensiinkonvertaasi inhibiitorite ja angiotensiin-II retseptori antagonistide (AIIRA) kohta ning kasutussoovitusi raseduse esimesel trimestril (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007).

Rasedus ja imetamine tuleb lisada vastunäidustuste hulka ning vastavalt sellele muuta ravimi omaduste kokkuvõtte punktide 4.3, 4.4 ja 4.6 ning pakendi infolehe asjaomaste punktide sõnastust.

### **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED**

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;

- müügiloa hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtteid, märgistust ja pakendi infolehte on hinnatud esitatud dokumentide ja komiteesiseses teadusliku arutelu põhjal;

- inimravimite komitee otsustas, et müügiloa võib ühtlustada järgmise näidustuse osas:

- hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel losartaani või hüdroklorotiasiidi ravi ei anna piisavat tulemust;

– inimravimite komitee otsustas, et järgmiste näidustuste osas ei ole piisavalt tõendeid ja need tuleks seepärast müügiloast eemaldada:

- keskmise kuni raske hüpertensiooniga patsientide ja vasaku vatsakese hüpertroofia suure või väga suure riskiga patsientide esmane ravi;
- kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski (või insuldiriski) vähendamine vasaku vatsakese hüpertroofiaga hüpertensiivsetel patsientidel;

- rasedus ja imetamine tuleb lisada vastunäidustuste hulka ning vastavalt sellele tuleb muuta ravimi omaduste kokkuvõtte punktide 4.3, 4.4 ja 4.6 ning pakendi infolehe asjaomaste punktide sõnastust,

soovitas inimravimite komitee muuta Cozaar Comp.-i ja sarnaste nimetuste (vt lisa I) müügilube, mille jaoks on III lisas esitatud ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht.

**LISA III**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,  
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cozaar ja sarnased nimetused (vt lisa I) 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Cozaar ja sarnased nimetused (vt lisa I) 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Cozaar ja sarnased nimetused (vt lisa I) 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Cozaar ja sarnased nimetused (vt lisa I) 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Täidetakse riiklikul tasemel]

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Cozaar 12,5 mg tablett sisaldab 12,5 mg losartaani (kaaliumisoolana).  
Iga Cozaar 25 mg tablett sisaldab 25 mg losartaani (kaaliumisoolana).  
Iga Cozaar 50 mg tablett sisaldab 50 mg losartaani (kaaliumisoolana).  
Iga Cozaar 100 mg tablett sisaldab 100 mg losartaani (kaaliumisoolana).

Iga Cozaar 12,5 mg tablett sisaldab 25,5 mg laktoosmonohüdraati.  
Iga Cozaar 25 mg tablett sisaldab 12,75 mg laktoosmonohüdraati.  
Iga Cozaar 50 mg tablett sisaldab 25,5 mg laktoosmonohüdraati.  
Iga Cozaar 100 mg tablett sisaldab 51,0 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

[Täidetakse riiklikul tasemel]

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Cozaar 12,5 mg tabletid

Sinised ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märged 11 ja mille teine külg on tühi.

Cozaar 25 mg tabletid

Valged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märged 951 ja mille teine külg on tühi.

Cozaar 50 mg tabletid

Valged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märged 952 ja mille teine külg on tühi. Tableti saab jagada võrdseteks poolteks.

Cozaar 100 mg tabletid

Valged pizarakujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märged 960 ja mille teine külg on tühi.

[Täidetakse riiklikul tasemel]

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Arteriaalse hüpertensiooni ravi.

- Neeruhaiguse ravi hüpertensiooni ja II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel esineb proteiinuuria  $\geq$  0,5 g päevas osana hüpertensioonivastasest ravist .
- Kroonilise südamepuudulikkuse ravi (patsientidel vanuses  $\geq$  60 eluaasta), kui ravi AKE inhibiitoriga ei peeta sobivaks kokkusobimatuse, eriti köha, või vastunäidustuse tõttu. Südamepuudulikkusega patsiente, kes on stabiliseeritud AKE inhibiitoriga, ei tohi üle viia losartaanravile. Patsientide vasaku vatsakese väljutusfraktsioon peab olema  $\leq$  40% ja nad peavad olema stabiliseeritud kroonilise südamepuudulikkuse raviga.
- Insuldi riski vähendamine hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on EKG alusel dokumenteeritud vasaku vatsakese hüpertroofia (vt lõik 5.1 LIFE-uuring, rass).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Losartaani tabletid tuleb alla neelata klaasi veega. Cozaari võib manustada koos toiduga või ilma.

##### Hüpertensioon

Tavaline alg- ja säilitusannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalne antihüpertensiivne toime saabub 3...6 nädalat pärast ravi algust. Mõnel juhul võib täiendavat kasu saada annuse suurendamisest 100 mg-ni üks kord ööpäevas (hommikul). Cozaari võib manustada koos teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, eriti diureetikumidega (nt hüdroklorotiasiid).

##### Laste hüpertensioon

6...16-aastastele lastele ja noorukitele hüpertensiooni raviks manustatud losartaani efektiivsuse ja ohutuse kohta on andmed vähesed (vt lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused). Üle ühe kuu vanuste hüpertensiooniga laste kohta on farmakokineetilisi andmeid saadud vähe (vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused).

Patsientide jaoks, kes suudavad tablette alla neelata, on soovitatav annus 25 mg üks kord päevas kehakaalu puhul  $> 20$  kg ja  $< 50$  kg. Erandjuhtudel võib annust suurendada kõige rohkem 50 mg-ni üks kord ööpäevas. Annust tuleb korrigeerida vastavalt vererõhuväärtustele.

Patsientidel kehakaaluga  $> 50$  kg on tavaline annus 50 mg üks kord päevas. Erandjuhtudel võib annust suurendada kõige rohkem 100 mg-ni üks kord päevas. Annuseid üle 1,4 mg/kg (või üle 100 mg) ei ole laste puhul uuritud.

Losartaani ei soovitata kasutada lastel glomerulaarfiltratsiooni kiirusega  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vastavate andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.4).

Samuti ei soovitata losartaani maksapuudulikkusega lastele (vt lõik 4.4).

##### Hüpertensiivsed II tüüpi diabeediga patsiendid, kellel esineb proteiinuuria $\geq$ 0,5 g päevas

Tavaline algannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Vererõhu väärtuse kohaselt võib pärast ühe kuu möödumist ravi algusest annust suurendada 100 mg-ni üks kord ööpäevas. Cozaari võib manustada koos teiste hüpertensioonivastaste ravimitega (nt diureetikumid, kaltsiumikanali blokaatorid, alfa- või beetablokaatorid ja tsentraalselt toimivad ravimid) ning samuti koos insuliini ja teiste tavaliselt kasutatavate veresuhkru taset langetavate ravimitega (nt sulfonüüluurea, glitasoonid ja glükosidaasi inhibiitorid).

##### Südamepuudulikkus

Cozaari tavaline algannus südamepuudulikkusega patsientide puhul on 12,5 mg üks kord ööpäevas. Patsiendi taluvuse kohaselt tiitritakse annust nädalaste intervallidega (nt 12,5 mg ööpäevas, 25 mg ööpäevas, 50 mg ööpäevas) tavalise 50 mg üks kord ööpäevas manustatava säilitusannuseni.



Hüpertensiivsete patsientide insuldi riski vähendamine, kellel on EKG alusel dokumenteeritud vasaku vatsakese hüperroofia

Tavaline algannus on 50 mg Cozaari üks kord ööpäevas. Vererõhu vastuse alusel tuleb lisada hüdroklorotiasiidi väike annus ja/või suurendada Cozaari annust 100 mg-ni üks kord ööpäevas.

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsiendid

*Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga patsientide raviks (nt suures annuses diureetikume saavad patsiendid) tuleb algannusena manustada 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).*

Neerukahjustusega ja hemodialüüsi saavad patsiendid

Neerukahjustustega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustuse anamneesiga patsientide ravimisel tuleb mõelda väiksema annuse kasutamisele.

Raske maksakahjustuse korral ravikogemused puuduvad. Seetõttu on losartaan vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Eakad

Kuigi tuleb mõelda ravi alustamisele annusega 25 mg üle 75-aastastel patsientide raviks, ei ole annuse kohandamine tavaliselt eakate patsientide puhul vajalik.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõigud 4.4 ja 6.1). Raseduse 2. ja 3. trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Imetamine (vt lõik 4.6).

Raske maksapuudulikkus.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ülitundlikkus

*Angioödeem.* Angioödeemi (näo, huulte, kõri ja/või keele turse) anamneesiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

Hüpotensioon ja elektrolüütide/vee tasakaalu häired

Vähenenud intravaskulaarse vedelikumahuga ja/või naatriumi vähesusega patsientidel (nt suurtes annustes diureetilise ravi, piiratud soolatarbimise, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu) tekib suurema tõenäosusega sümptomaatiline hüpotensioon, eriti esimese annuse manustamise ja annuse suurendamise järgselt.

Need seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Cozaariga või kasutada väiksemat algannust (vt lõik 4.2). See kehtib ka laste kohta.

Elektrolüütide tasakaaluhäired:

Neerukahjustuse korral on diabeediga ja diabeedita haigetel elektrolüütide tasakaaluhäirete esinemine tavaline ning sellele tuleb tähelepanu pöörata. Nefropaatiaga II tüüpi diabeedihaigetel läbi viidud kliinilises uuringus oli hüperkaleemia esinemissagedus Cozaari grupis suurem kui platseebo grupis (vt lõik 4.8 „Hüpertensioon ja II tüüpi diabeet neeruhaiguse korral – Uuringud“ ja „Turustamisjärgne kogemus – Uuringud“). Seetõttu tuleb tähelepanelikult jälgida kaaliumi plasmakontsentratsioone nagu ka kreatiini kliirensi väärtusi, eriti tähelepanelikult tuleb jälgida südamepuudulikkusega patsiente, kelle kreatiini kliirens on 30...50 ml/min.

Samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine koos losartaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Maksafunktsiooni häired

Farmakokineetiliste andmete alusel on tsirroosihaigetel losartaani kontsentratsioon plasmas märkimisväärselt suurenenud, mistõttu tuleks maksakahjustusega haigete ravimisel kasutada

väiksemaid annuseid. Puudub losartaanravi kasutamise kogemus raske maksakahjustuse korral. Seetõttu ei tohi raske maksakahjustusega patsientidele losartaani manustada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2). Samuti ei soovitata losartaani maksafunktsiooni häiretega lastele (vt lõik 4.2).

#### Neerufunktsiooni häired

Reniini-angiotensiini süsteemi inhibeerimise tulemusena on tekkinud neerufunktsiooni häired, sh neerupuudulikkus (eriti patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemist, nt raskekujulise südamepuudulikkusega või olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsiendid). Nagu ka teiste reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, võib mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel suurenda uurea sisaldus veres ja kreatiniini sisaldus seerumis. Mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeruarteri stenoosiga patsientidel tuleb losartaani kasutada ettevaatusega.

#### *Neerufunktsiooni häirega lapsed*

Losartaani ei soovitata lastele glomerulaarfiltratsiooni kiirusega  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , sest andmed selle kohta puuduvad (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni tuleb ravi ajal losartaaniga regulaarselt jälgida, sest see võib halveneda. See kehtib eriti siis, kui losartaani manustatakse teiste seisundite olemasolul (palavik, dehüdratsioon), mis halvendavad tõenäoliselt neerufunktsiooni.

On näidatud, et samaaegne losartaani ja AKE inhibiitorite kasutamine halvendab neerufunktsiooni. Seetõttu samaaegset kasutamist ei soovitata.

#### Neerusiirdamine

Puudub kogemus äsjase neerusiirdamise läbinud patsientidega.

#### Primaarne hüperaldosteronism

Üldiselt ei vasta primaarse aldosteronismiga patsiendid antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniini-angiotensiini süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole losartaani tablettide kasutamine soovitatav.

#### Südame koronaartõbi ja tserebrovaskulaarne haigus

Nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib ülemäärane vererõhu langus isheemilise kardiovaskulaarse ja tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

#### Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkuse korral esineb neerukahjustusega või -kahjustuseta patsientidel – nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul – risk raske arteriaalse hüpotensiooni ning (sageli ägeda) neerupuudulikkuse tekkeks. Südamepuudulikkusega ja kaasuva raske neerukahjustusega patsientidel, raske südamepuudulikkusega (NYHA IV klass) ning südamepuudulikkusega ja sümptomaatiliste eluohtlike südamearütmiatega patsientidel pole losartaanravi kasutamise kogemus piisav. Seetõttu tuleb losartaani nendel patsientidel kasutada ettevaatusega. Losartaani kombinatsiooni beetablokaatoriga tuleb kasutada ettevaatlikult (vt lõik 5.1).

#### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu ka teiste vasodilataatorite puhul, on eriline ettevaatus vajalik aordi- või mitraalstenoosiga või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

#### Galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasi vaegus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire:

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

#### Rasedus

Losartaanravi ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui losartaanravi jätkamist peetakse oluliseks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil on sobiv raseduse ajal kasutamiseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi losartaaniga kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nagu täheldatud angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite korral, on losartaan ja teised angiotensiini antagonistid vähem tõhusad vererõhu langetamisel musta rassi kuuluvate inimeste puhul, arvatavasti vähese reniinisaldusega seisundite sagedasema esinemise tõttu musta rassi kuulavas hüpertensiivses populatsioonis.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada losartaani hüpotensiivset toimet. Muud ravimid, mis indutseerivad hüpotensiooni, nagu tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen, amifostiin: samaaegne kasutamine koos nende ravimitega, mis langetavad vererõhku peamise või kõrvaltoimena, võib suurendada hüpotensiooni riski.

Losartaan metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP)2C9 vahendusel aktiivseks karboksüülhappe metaboliidiks. Kliinilises uuringus leiti, et flukonasooli (CYP2C9 inhibiitor) toime väheneb aktiivse metaboliidi ekspositsioon ligikaudu 50%. Leiti, et losartaani ja rifampitsiini (metaboolsete ensüümide indutseerija) samaaegsel manustamisel vähenes aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon 40%. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata. Fluvastatiiniga (CYP2C9 nõrk inhibiitor) koosmanustamisel ekspositsiooni erinevusi ei leitud.

Nagu ka teiste angiotensiin II retseptorite blokaatorite puhul, võib samaaegsel kaaliumi säästvate diureetikumide (nt amiloriid, triamtereen, spironolaktoon), kaaliumitaset tõstvate ravimite (nt hepariin), kaaliumi asendajate ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel suurened kaaliumisisaldus seerumis. Nende ravimite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Liitiumi ja AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud seerumi liitiumisisalduse ja liitiumi toksilisuse pöörduvat suurenemist. Väga harva on seda kirjeldatud ka angiotensiin II antagonistide puhul. Liitiumi ja losartaani samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb ravi ajal kontrollida seerumi liitiumisisaldust.

Angiotensiin II antagonistide manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes ja mitteselektiivsed MSPVAd) võib väheneda antihüpertensiivne toime. Samaaegne angiotensiin II antagonistide või diureetikumide ja MSPVAd kasutamine võib viia neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemisele, sealhulgas võimalik äge neerupuudulikkus ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, eriti eelneva neerufunktsiooniga patsientide puhul. Sellist kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatlikult eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasuva ravi alustamist ja perioodiliselt ka hiljem.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Losartaani ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4). Losartaani kasutamine on vastunäidustatud raseduse 2. ja 3. trimestri jooksul (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed seoses teratogeensuse riskiga pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril ei ole veenvad, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori inhibiitoritega (AIIRAd), võivad selle ravimite klassi jaoks eksisteerida teised riskid. Kui jätkuvat ARB ravi ei peeta äärmiselt vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia hüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamiseks kindlakstehtud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi losartaaniga kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et kokkupuude losartaaniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oliogohüdrarnioon, kolju luustumise pidurdus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt ka 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed“). Kui

kokkupuude losartaaniga on toimunud raseduse teisel trimestril, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Lapsi, kelle emad on võtnud losartaani, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Imetamine*

Ei ole teada, kas losartaan eritub inimese rinnapiima. Siiski eritub losartaan lakteerivate rottide rinnapiima. Kõrvaltoimete riski tõttu lapsele on losartaan imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb autojuhtimisel ja masinatega töötamisel arvestada sellega, et hüpertensioonivastase raviga (eriti ravi alustamisel või annuse suurendamisel) võib mõnikord kaasneda pearinglus või uimasus.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Arteriaalse hüpertensiooni kontrollitud kliinilistes uuringutes oli vasaku vatsakese hüpertroofia ja hüpertensiooniga, kroonilise südamepuudulikkusega ning samuti II tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel kõige sagedasem kõrvaltoime pearinglus.

#### Hüpertensioon

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus losartaani kasutati arteriaalse hüpertensiooni raviks, kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid:

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: pearinglus, vertiigo

Aeg-ajalt: somnolentsus, peavalu, unehäired

#### *Südame häired*

Aeg-ajalt: südamepekslemine, stenokardia

#### *Vaskulaarsed häired*

Aeg-ajalt: sümptomaatiline hüpotensioon (eriti intravaskulaarse veremahu vähenemisega patsientidel, st raske südamepuudulikkusega või suurte diureetikumide annustega ravitavate patsientide puhul), annusest sõltuvad ortostaatilised toimed, lööve.

#### *Seedetrakti häired*

Aeg-ajalt: kõhuvalu, kõhukinnisus

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Aeg-ajalt: astenia, väsimus, tursed

#### Hüpertensiooni ja vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsiendid

Hüpertensiooni ja vasaku vatsakese hüpertroofiaga patsientidel läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid:

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: pearinglus

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Sage: vertiigo

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*  
Sage: astenia/väsimus

### Krooniline südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsientidel läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus kirjeldati järgmisi kõrvaltoimeid:

*Närvisüsteemi häired*  
Aeg-ajalt: pearinglus, peavalu  
Harva: paresteesia

*Südame häired*  
Harva: minestus, kodade virvendus, tserebrovaskulaarne sündmus

*Vaskulaarsed häired*  
Aeg-ajalt: hüpotensioon, sealhulgas ortostaatiline hüpotensioon

*Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*  
Aeg-ajalt: hingeldus

*Seedetrakti häired*  
Aeg-ajalt: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused*  
Aeg-ajalt: urtikaaria, sügelus, lööve

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*  
Aeg-ajalt: astenia/väsimus

### Hüpertensioon ja II tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

Proteinuuriaga II tüüpi diabeedihaigetel läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus (RENAAL uuring, vt lõik 5.1) olid losartaani puhul kirjeldatud kõige sagedasemad ravimiga seotud kõrvaltoimed järgmised:

*Närvisüsteemi häired*  
Sage: pearinglus

*Vaskulaarsed häired*  
Sage: hüpotensioon

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*  
Sage: astenia/väsimus

*Uuringud:*  
Sage: hüpotükeemia, hüperkaleemia.

Järgmised kõrvaltoimed esinesid sagedamini losartaani saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega.

*Vere ja lümfisüsteemi häired*  
Teadmata: aneemia

*Südame häired*  
Teadmata: süngoop, südamepekslemine

#### *Vaskulaarsed häired*

Teadmata: ortostaatiline hüpotensioon

#### *Seedetrakti häired*

Teadmata: kõhulahtisus

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Teadmata: seljavalu

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Teadmata: kuseteede infektsioonid

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Teadmata: gripisarnased sümptomid

#### Turustamisjärgne kogemus

Müügiloa saamise järgselt on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Teadmata: aneemia, trombotsütopeenia

#### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: ülitundlikkus: anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem, sh kõri ja häälepaelte piirkonna turse koos hingamisteede obstruktsiooniga ja/või näo-, huulte-, neelu- ja/või keeleturse. Mõnedel neist patsientidest on angioödeemi esinenud ka varem seoses teiste ravimite, sh AKE inhibiitorite manustamisega, vaskuliit, sh Henochi-Schönleini purpur.

#### *Närvisüsteemi häired*

Teadmata: migreen

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Teadmata: köha

#### *Seedetrakti häired*

Teadmata: kõhulahtisus

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Harv: hepatiit

Teadmata: maksafunktsiooni häired

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Teadmata: urtikaaria, sügelus, lööve

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Teadmata: lihasvalu, liigesvalu

#### *Neerude häired:*

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel on riskirühma patsientidel kirjeldatud neerufunktsiooni häireid, sh neerupuudulikkust; need neerufunktsiooni muutused võivad ravi lõpetamise järgselt olla pöörduvad (vt lõik 4.4)

#### *Uuringud*

Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli losartaani tablettide manustamisega harva seotud standardsete laboratoorsete näitajate kliiniliselt olulisi muutusi. ALAT aktiivsuse suurenemine tekkis harva ja tavaliselt möödus pärast ravi katkestamist. Hüperkaleemiat (seerumi kaaliumisisaldus >5,5 mmol/l)

esines hüpertensiooni kliinilistes uuringutes 1,5% haigetest. Nefropaatiaga II tüüpi diabeedihaigetel läbi viidud kliinilises uuringus tekkis hüperkaleemia ( $>5,5$  mEq/l) 9,9% losartaani tablettidega ravitud ja 3,4% platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4, Elektrolüütide tasakaaluhäired).

Südamepuudulikkusega patsientidel läbi viidud kontrollitud kliinilises uuringus on kirjeldatud vere ureasisalduse, seerumi kreatiniini- ja kaaliumisisalduse suurenemist.

Lastel täheldatud kõrvaltoimete profiil tundub olevat sarnane täiskasvanud patsientide omaga. Andmed lastepopulatsiooni kohta on piiratud.

#### **4.9 Üleannustamine**

##### *Mürgistuse sümptomid*

Üleannustamisest ei ole teatatud. Üleannustamise raskusest sõltuvalt on kõige tõenäolisemad kõrvaltoimed hüpertensioon, tahhükardia, võimalikult bradükardia.

##### *Mürgistuse ravi*

Meetmed sõltuvad ravimi manustamise ajast ning sümptomite olemusest ja raskusest. Kõige tähtsam on vereringe stabiliseerimine. Suukaudse manustamise järgselt on näidustatud piisavas annuses aktiivsõe manustamine. Seejärel tuleb hoolikalt jälgida elulisi näitajaid ning neid vajadusel korrigeerida.

Losartaan ja aktiivne metaboliit ei ole organismist eemaldatavad hemodialüüsi teel.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiin II retseptori antagonistid, ATC-kood: C09CA01

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Losartaan on sünteetiline suukaudselt manustatav angiotensiin II retseptorite (tüüp AT<sub>1</sub>) antagonist. Tugev vasokonstriktor angiotensiin II on reniini-angiotensiini süsteemi tähtsaim aktiivne hormoon, millel on oluline osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II seondub kudedes (veresoonte silelihastes, neerupealistes, neerudes ja südames) leiduvate AT<sub>1</sub>-retseptoritega ja kutsub esile olulisi bioloogilisi toimeid, kaasa arvatud vasokonstriksiooni ja aldosterooni vabanemist. Samuti stimuleerib angiotensiin II silelihasrakkude proliferatsiooni.

Losartaan blokeerib selektiivselt AT<sub>1</sub>-retseptorid. *In vivo* ja *in vitro* blokeerivad nii losartaan kui losartaani farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit karboksüülhape (E-3174) kõik angiotensiin II füsioloogiliselt olulised toimed, hoolimata nende päritolust või sünteesimise teest.

Losartaanil ei ole agonistlikku toimet ning ta ei blokeeri teiste hormoonide retseptoreid ega ionikanaleid, mis on olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis. Peale selle ei inhibeeri losartaan AKE't (kininaas II), ensüümi, mis lagundab bradükiniini. Seega ei tugevne bradükiniini poolt vahendatud soovimatud toimed.

Negatiivse tagasisidemehhanismi tõttu suureneb losartaani manustamise ajal reniini aktiivsus plasmas. Reniini aktiivsuse tõus põhjustab angiotensiin II hulga suurenemist plasmas. Kuid isegi see ei mõjuta losartaani antihüpertensiivset toimet ja plasma aldosterooni supressiooni; angiotensiin II retseptorite efektiivne blokaad säilib. Pärast losartaani ärajätmist vähenesid reniini aktiivsus plasmas ja angiotensiin II väärtused kolme päeva jooksul algväärtusteni.

Nii losartaanil kui aktiivsel põhimetaboliidil on palju suurem afiinsus AT<sub>1</sub>- kui AT<sub>2</sub>-retseptorite suhtes. Aktiivsel metaboliidil on losartaanist 10...40 korda suurem aktiivsus kehakaalu alusel.

## Hüpertensiooni uuringud

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kutsus losartaani üks kord päevas manustamine kerge ja mõõduka arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel esile süstoolse ja diastoolse vererõhu statistiliselt olulise languse. Mõõtes vererõhku 24 tundi ja 5...6 tundi pärast ravimi manustamist, ei esine suuri vererõhu väärtuste kõikumisi 24 tunni jooksul; säilis loomulik ööpäevane rütm. Vererõhu langus vahetult enne uut annust oli 70...80% võrreldes 5...6 tundi pärast eelmise annuse manustamist täheldatud toimega.

Losartaanravi katkestamine hüpertensiivsetel patsientidel ei põhjustanud järsku vererõhu tõusu (tagasilöögi efekti). Vaatamata märkimisväärsele vererõhku langetavale toimele ei ole losartaanil kliiniliselt olulist mõju südame löögisagedusele.

Losartaan on võrdselt efektiivne nii nais- kui meespatsientidel, nii noorematel (vanus alla 65 a) kui vanematel hüpertensiooniga patsientidel.

## LIFE uuring

LIFE (*The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) uuring oli randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kolmekordne pimeuuring, millest võttis osa 9193 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55...80 eluaastat, kellel oli EKG uuringul kindlaks tehtud vasaku vatsakese hüpertroofia. Patsiendid randomiseeriti saama 50 mg losartaani või 50 mg atenooli üks kord ööpäevas. Kui vererõhu sihtväärtust (< 140/90 mmHg) ei õnnestunud saavutada, siis lisati kõigepealt hüdroklorotiasiid (12,5 mg) ja edasise vajaduse korral võis suurendada losartaani või atenooli annust 100 mg-ni üks kord ööpäevas. Vererõhu sihtväärtuse saavutamiseks lisati vajaduse korral teisi antihüpertensiivseid ravimeid (välja arvatud AKE-inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid või beetablokaatorid).

Keskmine jälgimise aeg oli 4,8 aastat.

Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarne haigestumus ja suremus, mida mõõdeti kardiovaskulaarse surma, insuldi ja müokardiinfarkti kombineeritud esinemissageduse vähenemise järgi. Kahes grupis langes vererõhk märkimisväärselt sarnaste tasemeteni. Esmase kombineeritud tulemusnäitaja riski vähendas losartaan 13,0% ( $p=0,021$ , 95% usaldusvahemik 0,77...0,98) võrreldes atenooliga. See oli peamiselt tingitud insuldi esinemissageduse vähenemisest. Losartaani manustamisel vähenes insuldi tekkerisk 25% võrreldes atenooliga ( $p=0,001$ , 95% usaldusvahemik 0,63...0,89). Kardiovaskulaarse surma ja müokardiinfarkti esinemissagedus ei olnud oluliselt erinev ravigruppide vahel.

### *Rass*

LIFE uuringu tulemuste põhjal esines losartaaniga ravitud mustanahalistel patsientidel kõrgem primaarne kombineeritud tulemusnäitaja, st kardiovaskulaarse sündmuse (st südameinfarkti, kardiovaskulaarse surma) ja eriti insuldi risk võrreldes atenooliga ravitud mustanahaliste patsientidega. Seetõttu ei kehti LIFE-uuringus täheldatud losartaani võrdluses atenooliga saadud tulemused seoses kardiovaskulaarse haigestumuse/suremusega mustanahalistel patsientidel, kellel on tõusnud vererõhk ja vasaku vatsakese hüpertroofia.

## RENAAL uuring

RENAAL (*The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) - Mitteinsuliinsõltuva diabeedi korral tulemusnäitajate vähenemine angiotensiin II retseptori antagonistiga losartaaniga) oli ülemaailmne kontrollitud kliiniline uuring, milles osales 1513 proteinuuriaga II tüüpi diabeedihäiget kaasuva hüpertensiooniga või ilma. 751 patsienti raviti losartaaniga. Uuringu eesmärk oli lisaks losartaankaaliumi vererõhku langetavale toimele demonstreerida ka selle nefroprotektiivset toimet.

Proteinuuria ja seerumi kreatiniinisaldusega 1,3...3,9 mg/dl patsiendid randomiseeriti saama losartaani 50 mg üks kord ööpäevas, võimalusega annust suurendada vastavalt vererõhu väärtusele,



või platseebot lisaks tavapärasele antihüpertensiivsele ravile, v.a AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid.

Uurijad võisid uuringuravimi annust vastavalt vajadusele suurendada 100 mg-ni ööpäevas; 72% patsientidest kasutas enamuse ajast 100 mg ööpäevast annust. Mõlemas grupis võis vastavalt vajadusele lisada teisi antihüpertensiivseid ravimeid (diureetikumid, kaltsiumkanali blokaatorid, alfa- ja beetablokaatorid ning ka tsentraalselt toimivad ravimid). Patsiente jälgiti kuni 4,6 aastat (keskmiselt 3,4 aastat). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud: seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumise, lõppstaadiumis neerupuudulikkuse (vajadus dialüüsi või transplantatsiooni järele) või surma esinemine.

Tulemused näitasid, et ravi losartaaniga (327 juhtu) vähendas esmase kombineeritud tulemusnäitaja riski 16,1% ( $p=0,022$ ) võrreldes platseeboga (359 juhtu). Losartaani grupis vähenes risk oluliselt järgmiste esmase tulemusnäitaja üksikute ja kombineeritud komponentide osas: seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumise risk vähenes 25,3% ( $p=0,006$ ), lõppstaadiumis neerupuudulikkuse esinemise risk vähenes 28,6% ( $p=0,002$ ), lõppstaadiumis neerupuudulikkuse või surma esinemise risk vähenes 19,9% ( $p=0,009$ ), seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumise või lõppstaadiumis neerupuudulikkuse esinemise risk vähenes 21,0% ( $p=0,01$ ).

Üldine suremus kahes ravigrupis oluliselt ei erinenud.

Selles uuringus oli losartaan üldiselt hästi talutav ning kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist esines sarnaselt platseebogrupiga.

#### Uuringud ELITE I ja ELITE II

48 nädalat kestnud ELITE uuringus 722 südamepuudulikkusega patsiendil (NYHA II...IV klass) ei täheldatud losartaani ja kaptopriiliga ravitud patsientide vahel erinevust esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli neerufunktsiooni pikaajaline muutus. ELITE I uuringu leid, et võrreldes kaptopriiliga vähendas losartaan suremuse riski, ei leidnud kinnitust järgnenud uuringus ELITE II, mida on kirjeldatud alljärgnevalt.

Uuringus ELITE II võrreldi losartaani annuses 50 mg üks kord päevas (algannust 12,5 mg suurendati 25 mg ja 50 mg-ni üks kord ööpäevas) kaptopriiliga annuses 50 mg kolm korda päevas (algannust 12,5 mg suurendati 25 mg ja 50 mg-ni kolm korda ööpäevas). Selle prospektiivse uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine suremus.

Selles uuringus jälgiti 3152 südamepuudulikkusega patsienti (NYHA II...IV klass) peaaegu 2 aastat (keskmine jälgimisaeg 1,5 aastat), et hinnata, kas losartaan vähendab üldist suremust enam kui kaptopriil. Esmane tulemusnäitaja üldise suremuse osas ei näidanud losartaani ja kaptopriili vahel statistiliselt olulist erinevust.

Mõlemas võrdlusravimiga (mitte platseeboga) kontrollitud kliinilises uuringus südamepuudulikkusega patsientidel oli losartaani talutavus parem kui kaptopriilil, mida hinnati kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise ja kõha oluliselt väiksema esinemissageduse põhjal.

Suurenenud suremust täheldati uuringus ELITE II väikeses patsientide alarühmas (22% kõigist südamepuudulikkusega patsientidest), kes uuringu alguses tarvitasid beetablokaatoreid.

#### Laste hüpertensioon

Cozaari vererõhku langetav toime leidis kinnitust kliinilises uuringus, kus osales 177 hüpertensiooniga last vanuses 6...16 aastat, kelle kehakaal oli  $> 20$  kg ja glomerulaarfiltratsiooni kiirus  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Patsiendid, kelle kehakaal jäi vahemikku 20...50 kg, said 2,5, 25 või 50 mg losartaani ööpäevas ning üle 50 kg kaaluvad patsiendid said 5, 50 või 100 mg losartaani ööpäevas. Kolme nädala möödudes viis losartaani üks kord päevas manustamine minimaalse vererõhu annusest sõltuva languseni.

Üldiselt esines annusest sõltuv vastus. Annuse-vastuse suhe muutus eriti nähtavaks väikese annuse rühmas võrreldes keskmise annuse rühmaga (I etapp:  $-6,2$  mm Hg vs.  $-11,65$  mmHg), kuid see oli väiksem võrreldes keskmise annuse rühma suure annuse rühmaga (I etapp:  $-11,65$  mm Hg vs.  $-12,21$  mm Hg). Väikseimad uuritud annused (2,5 mg ja 5 mg), mis vastavad keskmisele ööpäevasele

annusele 0,07 mg/kg, ei taganud ühesugust vererõhku langetavat toimet. Neid tulemusi kinnitati uuring II etapis, kui patsiendid randomiseeriti jätkama losartaani või platseebo kasutamist kolme ravinädala möödumisel. Erinevus vererõhu tõusus võrreldes platseeboga oli suurim keskmise annuse rühmas (6,70 mmHg keskmise annuse korral vs. 5,38 mm Hg suure annuse korral). Minimaalse diastoolse vererõhu tõus oli ühesugune platseebot ja kummaski grupis losartaani väikseima annuse kasutamist jätkanud patsientidel, mis viitab taas sellele, et mõlemas grupis kasutatud väikseimal annusel ei olnud märkimisväärselt vererõhku langetavat toimet.

Ei ole uuritud losartaani pikaajalist toimet kasvule, puberteedile ja üldisele arengule. Kindlaks ei ole tehtud ka losartaanravi pikaajaline efektiivsus kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel lapseas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub losartaan hästi ja läbib esmase maksapassaaži, mille käigus moodustuvad aktiivne metaboliit karboksüülhape ja inaktiivsed metaboliidid. Losartaani tablettide süsteemne biosaadavus on umbes 33%. Losartaani ja aktiivse metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt 1 ja 3...4 tunni pärast.

### Jaotumine

Nii losartaan kui aktiivne metaboliit seonduvad  $\geq 99\%$  ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Losartaani jaotusruumala on 34 liitrit.

### Biotransformatsioon

Umbes 14% intravenoosselt või suu kaudu manustatud losartaanist muudetakse aktiivseks metaboliidiks. Suukaudse ja intravenoosse  $^{14}\text{C}$ -ga märgistatud losartaankaaliumi manustamise järgselt leiti tsirkuleeriva plasma radioaktiivsus peamiselt losartaanil ja aktiivsel metaboliidil. Umbes ühel protsendil uuritavatest toimus losartaani minimaalne konversioon aktiivseks metaboliidiks.

Lisaks aktiivsele metaboliidile moodustuvad ka inaktiivsed metaboliidid.

### Eliminatsioon

Losartaani ja aktiivse metaboliidi plasma kliirens on vastavalt 600 ml/min ja 50 ml/min. Losartaani ja aktiivse metaboliidi renaalne kliirens on vastavalt 74 ml/min ja 26 ml/min. Suukaudsel manustamisel eritub uriiniga muutumatul kujul umbes 4% ja aktiivse metaboliidina umbes 6% annusest. Losartaani ja aktiivse metaboliidi farmakokineetika on lineaarne kuni 200 mg losartaankaaliumi suukaudse annusega.

Pärast suu kaudu manustamist väheneb losartaani ja aktiivse metaboliidi kontsentratsioon plasmas polüeksponentsiaalselt; terminaalne poolväärtusaeg on vastavalt 2 tundi ja 6...9 tundi. 100 mg manustamisel üks kord päevas ei kumuleeru losartaan ega aktiivne metaboliit plasmas märkimisväärselt.

Losartaan ja metaboliidid erituvad sapi ja uriiniga. Pärast suukaudset/intravenoosset  $^{14}\text{C}$ -ga märgistatud losartaani manustamist on umbes 35%/43% radioaktiivsust määratav uriinis ja 58%/50% roojas.

### Patsientide erirühmad

Losartaani ja aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioonid ei erine oluliselt eakatel ja noortel hüpertensiooniga patsientidel.

Hüpertensiooniga naistel oli losartaani plasmakontsentratsioon kuni kaks korda kõrgem kui meestel, samal ajal kui aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon ei olnud meestel ja naistel erinev.

Kerge ja mõõduka alkohoolse maksatsirroosiga haigetele losartaani suu kaudu manustamisel oli losartaani ja aktiivse metaboliidi kontsentratsioon plasmas vastavalt 5 ja 1,7 korda kõrgem kui vabatahtlikel noortel meestel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Losartaani plasmakontsentratsioon ei ole muutunud patsientidel kreatiniini kliirensiga üle 10 ml/min. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes on hemodialüüsi saavatel patsientidel losartaani AUC umbes 2 korda suurem.

Aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon ei ole muutunud neerukahjustusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel.

Losartaan ja aktiivne metaboliit ei ole hemodialüüsi abil organismist eemaldatavad.

#### Farmakokineetika lastel

Losartaani farmakokineetikat on uuritud 50 hüpertensiooniga lapsel vanuses > 1 kuu kuni < 16 aastat pärast umbes 0,54...0,77 mg/kg losartaani (keskmised annused) suukaudset manustamist üks kord päevas.

Tulemused näitasid, et losartaanist moodustub aktiivne metaboliit kõikides vanuserühmades. Tulemused näitasid üldjoontes samasuguseid losartaani farmakokineetilisi parameetreid pärast suukaudset manustamist imikutele ja väikelastele, eelkooliealistele lastele, kooliealistele lastele ja noorukitele. Metaboliidi farmakokineetilised parameetrid erinesid vanuserühmade vahel rohkem. Võrreldes eelkooliealisi lapsi noorukitega muutusid need erinevused statistiliselt oluliseks. Ekspositsioon imikutel/väikelastel oli suhteliselt suur.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Üldfarmakoloogilistes, genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali konventsionaalsetes uuringutes ei näidanud prekliinilised ohutusandmed mingit erilist ohtu inimestele. Korduvate annustega toksilisuse uuringuis põhjustas losartaani manustamine erütrotsüütide parameetrite (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) langust, urea lämmastikutaseme tõusu seerumis ja mõnikord seerumi kreatiniini tõusu, südame kaalu vähenemist (ilma histoloogilise korrelaadita) ja gastrointestinaalseid muutusi (limaskestast kahjustused, haavandid, erosioonid, verejooksud). On näidatud, et losartaan, nagu teised ravimid, mis otseselt mõjutavad reniini-angiotensiini süsteemi, põhjustab kõrvaltoimeid loote hilises arengus, põhjustades loote surma ja väärandeid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Iga tablett sisaldab järgnevaid mitteaktiivseid koostisosi:

Mikrokristalne tselluloos (E460)  
Laktoosmonohüdraat  
Modifitseeritud maisitärklis  
Magneesiumstearaat (E572)  
Hüdroksüpropüültselluloos (E463)  
Hüpromelloos (E464)

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg ja 100 mg tabletid sisaldavad kaaliumi järgnevais kogustes: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) ja 8,48 mg (0,216 mEq).

Cozaar 12,5 mg tabletid võivad sisaldada ka karnaubavaha (E903), titaandioksiidi (E171), indigokarmiini (E132) alumiiniumlakki.

Cozaar 25 mg tabletid võivad sisaldada ka karnaubavaha (E903), titaandioksiidi (E171).

Cozaar 50 mg tabletid võivad sisaldada ka karnaubavaha (E903), titaandioksiidi (E171)

Cozaar 100 mg tabletid võivad sisaldada ka karnaubavaha (E903), titaandioksiidi (E171)

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Cozaar 12,5 mg – alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PE/PVDC blisterpakendid, 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 või 500 tabletti pakendis. 100 tabletiga HDPE pudelid. 35 tabletiga (12,5 mg tabletid – 21 tk ja 50 mg tabletid – 14 tk) või 28 tabletiga (12,5 mg tabletid – 21 tk ja 50 mg tabletid – 7 tk) tiitrimise ajal kasutatav PVC/PE/PVDC blisterpakend.

Cozaar 25 mg – alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PE/PVDC blisterpakendid, 7 või 28 tabletti pakendis.

Cozaar 50 mg – alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PE/PVDC blisterpakendid, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 või 500 tabletti pakendis. 100 või 300 tabletiga HDPE pudelid. Alumiiniumfooliumiga suletud PVC/alumiiniumfoolium/nailon blisterpakendid, 10, 14 ja 28 tabletti pakendis. 35 tabletiga (12,5 mg tabletid – 21 tk ja 50 mg tabletid – 14 tk) või 28 tabletiga (12,5 mg tabletid – 21 tk ja 50 mg tabletid – 7 tk) tiitrimise ajal kasutatav PVC/PE/PVDC blisterpakend.

Cozaar 100 mg – alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PE/PVDC blisterpakendid, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tabletti pakendis. 100 tabletiga HDPE pudelid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <ja käsitlemiseks>**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

[Täidetakse riiklikul tasemel]

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikul tasemel]

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

<{PP/KK/AAAA}> <{PP kuu AAAA}>

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

## **PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Cozaar 12,5 mg blistri karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 12,5 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida blistrit välispakendis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Cozaar 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

<[Vaadake lisa I - Täidetakse riiklikul tasemel]>

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Cozaar 12,5 mg HDPE pudeli karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 12,5 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 õhukese polümeerikattega tabletti. Lisateavet vt infolehest.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpudelis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Cozaar 12,5 mg HDPE pudeli silt

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 12,5 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 õhukese polümeerikattega tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpudelis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

N/A

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Cozaar 25 mg karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 25 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 õhukese polümeerikattega tabletti.

28 õhukese polümeerikattega tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida blisterit välispakendis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Cozaar 25 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

<[Vaadake lisa I - Täidetakse riiklikul tasemel]>

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Cozaar 50 mg blistri karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 või 500 tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida blisterit välispakendis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Cozaar 50 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

<[Vaadake lisa I - Täidetakse riiklikul tasemel]>

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Cozaar 50 mg HDPE pudeli karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 või 300 tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpudelis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Cozaar 50 mg HDPE pudeli silt**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 või 300 tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpudelis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

N/A

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Cozaar 100 mg blistri karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, või 280 tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida blisterit välispakendis.



**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Cozaar 100 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

<[Vaadake lisa I - Täidetakse riiklikul tasemel]>

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Batch

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Cozaar 100 mg HDPE pudeli karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpudelis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****Cozaar 100 mg HDPE pudeli silt****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tablett sisaldab 100 mg losartaankaaliumi.

**3. ABIAINED**

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida blistrit välispakendis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

N/A

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Cozaar 12,5 mg ja 50 mg tiitrimise blisterpakendi karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cozaar 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Cozaar 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Cozaar 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg losartaankaaliumi.

Cozaar 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg losartaankaaliumi.

### 3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat. Lisateavet vt infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 päeva ravi alustamise pakend.

Pakend sisaldab 35 tabletti:

21 õhukese polümeerikattega tabletti, mis sisaldavad 12,5 mg losartaankaaliumi ja 14 õhukese polümeerikattega tabletti, mis sisaldavad 50 mg losartaankaaliumi.

Pakend sisaldab 28 tabletti:

21 õhukese polümeerikattega tabletti, mis sisaldavad 12,5 mg losartaankaaliumi ja 7 õhukese polümeerikattega tabletti, mis sisaldavad 50 mg losartaankaaliumi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida blisterit välispakendis.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**13. PARTII NUMBER**

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**15. KASUTUSJUHEND**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

<[Täidetakse riiklikul tasemel]>



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  
**Voldik**  
**Cozaar 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister**  
**Cozaar 50 mg õhukese polümeerikattega tablettide blister**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cozaar 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Cozaar 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Losartaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

[Vt lisa I – Täidetakse riiklikul tasemel]

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

*Partii nr:*

**5. MUU**

1. NÄDAL  
(1.-7. päev)  
1 tablett = 12,5 mg päevas.  
Kasutage esmalt ära see kaart.

2. NÄDAL  
(8.-14. päev)  
2 tabletti = 25 mg üks kord päevas

3. NÄDAL  
(15.-21. päev)  
1 tablett = 50 mg päevas.

4. NÄDAL  
(22.-28. päev)  
1 tablett = 50 mg päevas.

## **PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Cozaar õhukese polümeerikattega tabletid losartaankaalium

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Cozaar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cozaari võtmist
3. Kuidas Cozaari võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cozaari säilitada
6. Lisainfo

#### 1. MIS RAVIM ON Cozaar JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Losartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptorite antagonistideks. Angiotensiin II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes paiknevate retseptoritega, põhjustades nende kokkutõmbumise. See kutsub esile vererõhu tõusu. Losartaan väldib angiotensiin II seondumist nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumist, mis omakorda langetab vererõhku. Losartaan aeglustab neerufunktsiooni halvenemist kõrge vererõhu ja II tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Cozaari kasutatakse:

- kõrge vererõhuga (hüpertensiooniga) patsientide raviks;
- hüpertensiivsetel II tüüpi diabeediga patsientide neerude kaitsmiseks, kui patsientidel esinevad laboratoorsed tõendid neerufunktsiooni kahjustuse ja proteiinuuria kohta  $\geq 0,5$  g päevas (seisund, mille puhul uriin sisaldab ebanormaalselt palju valku);
- kroonilise südamepuudulikkusega patsientide raviks, kui ravi spetsiifiliste ravimitega, mida nimetatakse angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriteks (AKE inhibiitorid, kõrge vererõhu langetamiseks kasutatavad ravimid) ei ole teile arsti arvates sobiv. Kui teie südamepuudulikkus on stabiliseeritud AKE inhibiitoriga, ei tohi seda vahetada losartaani vastu;
- kõrge vererõhu ja vasaku vatsakese paksenemisega patsientidel on COZAAR vähendanud insuldi riski („LIFE näidustus“).

#### 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE Cozaari VÕTMIST

##### Ärge võtke Cozaari

- kui te olete allergiline (ülitundlik) losartaani või ravimi mõne muu koostisosa suhtes,
- kui teie maksafunktsioon on tugevalt häiritud,
- kui olete või arvate, et olete rase või planeerite rasestuda (vt ka "Rasedus ja imetamine"),
- kui te imetate last.

## **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Cozaar**

Enne Cozaari võtmist rääkige oma arstile:

- kui teil on varem esinenud angioödeemi (näo, huulte, kõri ja/või keele turse) (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”),
- kui teil esineb tugev oksendamine või kõhulahtisus, mis põhjustab vedeliku ja/soolade liigset kaotust,
- kui te saate diureetikume (ravimid, mis suurendavad neerude kaudu erituvat vee hulka) või olete soolavaesel dieedil, mis põhjustab vedeliku ja soolade liigset kaotust (vt lõik 3 „Annustamine patsientide erirühmades“),
- kui teil esineb teadaolevalt neerudesse viivate veresoonte kitsenemine või blokaad või on teile viimasel ajal tehtud neerusiirdamine,
- kui teil esineb maksafunktsiooni häire (vt lõike 2 „Ärge võtke losartaani“ ja 3 „Annustamine patsientide erirühmades“),
- kui teil esineb südamepuudulikkus koos neerupuudulikkusega või ilma selleta või kaasuvad eluohtlikud südame rütmihäired. Eriline ettevaatus on vajalik, kui teid ravitakse samal ajal beetablokaatoriga,
- kui teil esineb probleeme südameklappide või südamelihasega,
- kui teil esineb südame pärgarterite haigus (mida põhjustab vähenenud verevool südame veresoontes) või tserebrovaskulaarne haigus (mida põhjustab aju vähenenud verevarustus),
- kui teil esineb primaarne hüperaldosteronism (sündroom, mida seostatakse hormoon aldosterooni suurenenud eritumisega neerupealistest, mida põhjustab muutus näärmes).

## **Võtmine koos teiste ravimitega**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid või taimseid preparaate ja loodusravi tooteid.

Olge eriti tähelepanelik, kui võtate ravi ajal Cozaariga järgnevat ravimeid:

- teised vererõhku langetavad ravimid, sest need võivad veelgi langetada teie vererõhku. Vererõhku võivad samuti langetada järgnevad ravimid / ravimite klassid: tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, baklofeen, amifostiin,
- ravimid, mis säilitavad kaaliumi või võivad suurendada kaaliumisisaldust (nt kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad või kaaliumi säästvad ravimid, nagu teatud diureetikumid [amiloriid, triamteren, spironolaktoon] või hepariin),
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, nagu indometatsiin, sealhulgas cox-2-inhibiitorid (põletikku vähendavad ravimid, mida saab kasutada ka valu vähendamiseks), kuna need võivad vähendada losartaani vererõhku langetavat toimet.

Kui esinevad neerutalitluse häired, võib nende ravimite samaaegne manustamine viia neerutalitluse halvenemiseni.

Liitiumi sisaldavaid ravimeid tohib võtta kombinatsioonis losartaaniga arsti tähelepaneliku järelevalve all. Vajalikud võivad olla spetsiaalsed ettevaatusabinõud (nt vereanalüüsid).

## **Cozaari võtmine koos toidu ja joogiga**

Cozaari võib võtta koos toiduga või ilma.

## **Rasedus ja imetamine**

Losartaani ei tohi võtta esimese 12 rasedusnädala jooksul ja mitte mingil juhul pärast 13. rasedusnädalat, sest nende kasutamine raseduse ajal võib olla lapsele kahjulik.

Kui te rasestute losartaani võtmise ajal, rääkige sellest kohe oma arstile. Enne planeeritud rasedust tuleb üle minna sobivale alternatiivsele ravile.

Losartaani ei tohi võtta imetamise ajal.

Enne ükskõik millise ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Lapsed ja noorukid**

Cozaari mõju lastele on uuritud. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Cozaar ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ega masinatega töötamise võimet. Ent sarnaselt paljude teiste kõrgvererõhuravimitega, võib ka losartaan mõnedel inimestel põhjustada peeringlust või uimasust. Kui teil tekib peeringlus või uimasus, pidage enne nende tegevuste sooritamist nõu oma arstiga.

### **Oluline teave mõningate Cozaari koostisainete suhtes**

Cozaar sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile rääkinud, et teil on mõningate suhkrute suhtes talumatus, siis enne selle ravimi kasutamist võtke palun ühendust oma arstiga.

## **3. KUIDAS Cozaari VÕTTA**

Võtke Cozaari alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Teie arst otsustab, milline on sobiv Cozaari annus teie seisundi ja selle põhjal, kas te võtate teisi ravimeid. Tähtis on jätkata Cozaari võtmist senikaua, kui arst on määranud, sest see tagab püsiva kontrolli vererõhu üle.

#### Kõrge vererõhuga patsiendid

Ravi algab tavaliselt 50 mg losartaaniga (üks tablett Cozaar 50 mg) üks kord päevas. Suurim vererõhku alandav toime saavutatakse 3...6 nädala pärast ravi algust. Mõnedel patsientidel võib annust hiljem suurendada 100 mg losartaanini (kaks tabletti Cozaar 50 mg) üks kord päevas. Kui teil on tunne, et losartaani toime on liiga tugev või nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### Kõrge vererõhu ja II tüüpi suhkurtõvega patsiendid

Ravi algab tavaliselt 50 mg losartaaniga (üks tablett Cozaar 50 mg) üks kord päevas. Annust võib hiljem suurendada 100 mg losartaanini (kaks tabletti Cozaar 50 mg) üks kord päevas teie vererõhu vastuse põhjal.

Losartaani tablette võib võtta koos teiste vererõhku langetavate ravimite (nt diureetikumid, kaltsiumikanalite blokaatorid, alfa- või beetablokaatorid ja tsentraalselt toimivad ravimid) ning koos insuliini ja teiste tavaliselt kasutatavate ravimitega, mis vähendavad glükoosisisaldust veres (nt sulfonüüluuread, glitasoonid ja glükosidaasi inhibiitorid).

#### Südamepuudulikkusega patsiendid

Ravi algab tavaliselt 12,5 mg losartaaniga (üks tablett Cozaar 12,5 mg) üks kord päevas. Üldiselt tuleb annust suurendada järk-järgult igal nädalal (st 12,5 mg esimesel nädalal, 25 mg teisel nädalal, 50 mg kolmandal nädalal) kuni tavapärase losartaani 50 mg säilitusannuseni (üks tablett Cozaar 50 mg) üks kord päevas vastavalt teie seisundile.

Südamepuudulikkuse ravis kombineeritakse losartaani tavaliselt diureetikumiga (ravim, mis suurendab teie neerude kaudu erituvat vee kogust) ja/või digitaalsega (ravim, mis aitab muuta teie südant tugevamaks ja tõhusamaks) ja/või beetablokaatoriga.

### **Annustamine patsientide erirühmades**

Arst võib soovitada eriti ravi alustamisel väiksemat annust teatud patsientidele, nagu need, kes saavad suures annuses diureetikume, maksapuudulikkusega patsiendid või üle 75-aastased patsiendid.

Losartaani ei soovitata määrata raske maksapuudulikkusega patsientidele (vt lõik „Ärge võtke losartaani“).

### **Manustamine**

Tabletid tuleb alla neelata klaasi veega. Püüdke manustada oma igapäevane annus iga päev kindlal kellaajal. Tähtis on jätkata Cozaari võtmist niikaua, kui arst on määranud.

### **Kui te võtate Cozaari rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata liiga palju tablette või kui laps neelab tableti alla, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Üleannustamisnähtud on madal vererõhk, kiirenenud südametegevus ja võimalikult ka aeglustunud südametegevus.

### **Kui te unustate Cozaari võtta**

Kui unustate juhuslikult päevase annuse võtta, võtke järgmine annus nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik ravimid, võib ka Cozaar põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekivad järgmised kõrvaltoimed, lõpetage losartaani tablettide võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda:

raske allergiline reaktsioon (lööve, sügelus, näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi).

See on tõsine, kuid harvaesinev kõrvaltoime, mis mõjutab enam kui ühte patsienti 10 000-st, kuid vähem kui ühte patsienti 1000-st. Võite vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist.

Ravimite kõrvaltoimed klassifitseeritakse järgmiselt:

<b>väga sage:</b>	tekib rohkem kui ühel patsiendil 10st
<b>sage:</b>	tekib ühel patsiendil 100st kuni ühel patsiendil 10st
<b>aeg-ajalt:</b>	tekib ühel patsiendil 1000st kuni ühel patsiendil 100st
<b>harv:</b>	tekib ühel patsiendil 10000st kuni ühel patsiendil 1000st
<b>väga harv:</b>	tekib vähem kui ühel patsiendil 10000st
<b>teadmata</b>	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud Cozaariga:

*Sage:*

- pearinglus,
- madal vererõhk,
- jõuetus,
- väsimus,
- liiga vähe suhkrut veres (hüpoglükeemia),
- liiga palju kaaliumi veres (hüperkaleemia).

*Aeg-ajalt:*

- unisus,
- peavalu,
- unehäired,

- südamepekslemine,
- tugev valu rinnus (stenokardia),
- madal vererõhk (eriti pärast liigset vedeliku kaotust, nt raske südamepuudulikkusega patsiendid või suurte diureetikumide annustega ravitavad patsiendid),
- annusega seotud ortostaatilised toimed, nagu vererõhu langus lamavast või istuvast asendist püstitõusmisel,
- hingeldus,
- kõhuvalu,
- kõhukinnisus,
- kõhulahtisus,
- iiveldus,
- oksendamine,
- nõgestõbi (urtikaaria),
- sügelus,
- lööve,
- lokaalne turse (ödeem).

*Harv:*

- veresoonte põletik (vaskuliit, sh Henochi-Schönleini purpur),
- tuimus või torkimistunne (paresteesia),
- minestamine (sünkoop),
- väga kiire ja ebaregulaarne südametöö (kodade virvendus), insult,
- maksapõletik (hepatiit),
- suurenenud verealaniinaminotransferaasi (ALAT) tasemed, mis tavaliselt lahenevad ravi lõpetamisel.

*Teadmata:*

- punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia),
- trombotsüütide arvu vähenemine,
- migreen,
- köha,
- maksafunktsiooni häired,
- lihas- ja liigesevalud,
- neerufunktsiooni muutused (võivad olla pöörduvad ravi katkestamisel), sealhulgas neerupuudulikkus,
- gripisarnased sümptomid,
- vere urea tõus,
- seerumi kreatiniini- ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemine südamepuudulikkusega patsientidel,
- seljavalu ja kuseteede infektsioon.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## **5. KUIDAS Cozaari SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Cozaari pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis.

Ärge avage blisterpakendit enne, kui olete valmis ravimit võtma.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. LISAINFO**

### **Mida Cozaar sisaldab**

Toimeaine on losartaankaalium.

Iga Cozaar 12,5 mg tablett sisaldab 12,5 mg kaaliumlosartaani.

Iga Cozaar 25 mg tablett sisaldab 25 mg kaaliumlosartaani.

Iga Cozaar 50 mg tablett sisaldab 50 mg kaaliumlosartaani.

Iga Cozaar 100 mg tablett sisaldab 100 mg kaaliumlosartaani.

Abiained on mikrokristalne tselluloos (E460), laktoosmonohüdraat, modifitseeritud maisitärklis, magneesiumstearaat (E572), hüdroksüpropüültselluloos (E463), hüpromelloos (E464)

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg ja 100 mg sisaldab kaaliumi järgmistes kogustes: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) ja 8,48 mg (0,216 mEq).

Cozaar 12,5 mg tabletid võivad samuti sisaldada karnaubavaha (E903), titaandioksiidi (E171), indigokarmiini alumiiniumlakki (E132).

Cozaar 25 mg tabletid võivad samuti sisaldada karnaubavaha (E903), titaandioksiidi (E171).

Cozaar 50 mg tabletid võivad samuti sisaldada karnaubavaha (E903), titaandioksiidi (E171).

Cozaar 100 mg tabletid võivad samuti sisaldada karnaubavaha (E903), titaandioksiidi (E171).

### **Kuidas Cozaar välja näeb ja pakendi sisu**

Cozaar tarnitakse poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tablettidena, mis sisaldavad 12,5 mg losartaankaaliumi.

Cozaar tarnitakse poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tablettidena, mis sisaldavad 25 mg losartaankaaliumi.

Cozaar tarnitakse poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tablettidena, mis sisaldavad 50 mg losartaankaaliumi.

Cozaar tarnitakse poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tablettidena, mis sisaldavad 100 mg losartaankaaliumi.

Cozaar on saadaval järgmistes pakendi suurustes

Cozaar 12,5 mg - alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PE/PVDC blisterpakendid, 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 või 500 tabletti pakendis. 100 tabletiga HDPE pudelid. 35 tabletiga (12,5 mg tabletid – 21 tk ja 50 mg tabletid – 14 tk) või 28 tabletiga (12,5 mg tabletid – 21 tk ja 50 mg tabletid – 7 tk) tiitrimise ajal kasutatav PVC/PE/PVDC blisterpakend.

Cozaar 25 mg – alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PE/PVDC blisterpakendid, 7 või 28 tabletti pakendis.

Cozaar 50 mg – alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PE/PVDC blisterpakendid, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 või 500 tabletti pakendis. 100 või 300 tabletiga HDPE pudelid. Alumiiniumfooliumiga suletud PVC/alumiiniumfoolium/nailon blisterpakendid, 10, 14 ja 28 tabletti



pakendis. 35 tabletiga (12,5 mg tabletid – 21 tk ja 50 mg tabletid – 14 tk) või 28 tabletiga (12,5 mg tabletid – 21 tk ja 50 mg tabletid – 7 tk) tiitrimise ajal kasutatav PVC/PE/PVDC blisterpakend.

Cozaar 100 mg – alumiiniumfooliumiga suletud PVC/PE/PVDC blisterpakendid, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 või 280 tabletti pakendis. 100 tabletiga HDPE pudelid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

<Täidetakse riiklikul tasemel>

<Täidetakse riiklikul tasemel>

**See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Väljamõeldud nimetus</u>
Austria	Cosaar 12,5 mg – Filmtabletten
Austria	Cosaar 50 mg – Filmtabletten
Austria	Cosaar 100 mg – Filmtabletten
Belgia	COZAAR 100 mg
Belgia	COZAAR 50 MG
Belgia	COZAAR 12,5 mg
Belgia	COZAAR CARDIO START
Belgia	LOORTAN 100 mg
Belgia	LOORTAN 50 mg
Belgia	LOORTAN 12,50 mg
Belgia	LOORTAN CARDIO START
Bulgaaria	Cozaar
Küpros	COZAAR
Taani	Cozaar, Cozaar Startpakke
Eesti	Cozaar, Cozaar 12,5 mg
Soome	Cozaar
Prantsusmaa	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Prantsusmaa	Cozaar 50 mg scored coated tablets
Saksamaa	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten
Saksamaa	LORZAAR 100 mg Filmtabletten
Saksamaa	LORZAAR 50 mg Filmtabletten
Saksamaa	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten
Saksamaa	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten
Saksamaa	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten
Saksamaa	PINZAAR 100 mg Filmtabletten
Saksamaa	PINZAAR 50 mg Filmtabletten
Saksamaa	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten
Kreeka	COZAAR
Ungari	Cozaar
Iirimaa	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Iirimaa	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Iirimaa	COZAAR 12.5 mg Film-coated Tablets
Itaalia	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Itaalia	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film

Itaalia	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film
Itaalia	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film
Itaalia	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Itaalia	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film
Itaalia	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film
Itaalia	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film
Itaalia	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film
Läti	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Läti	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Leedu	Cozaar (Losartan)
Luxembourg	COZAAR 100 mg
Luxembourg	COZAAR 50 MG
Luxembourg	COZAAR 12,5 mg
Luxembourg	COZAAR CARDIO START
Luxembourg	LOORTAN 100 mg
Luxembourg	LOORTAN 50 mg
Luxembourg	LOORTAN 12,50 mg
Luxembourg	LOORTAN CARDIO START
Malta	"Cozaar 100 mg" pilloli miksjia b'rita
Malta	"Cozaar 50 mg" pilloli miksjia b'rita
Holland	Cozaar 50
Holland	Cozaar 100
Poola	COZAAR
Portugal	COZAAR
Portugal	COZAAR 100 mg
Portugal	COZAAR IC
Portugal	COZAAR IC – Titulação
Portugal	LORTAAN IC
Portugal	LORTAAN IC- Titulação
Portugal	LORTAAN
Portugal	LORTAAN 100mg
Rumeenia	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg
Sloveenia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Sloveenia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Sloveenia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Hispaania	Cozaar 12,5 mg Inicio
Hispaania	Cozaar 50 mg
Hispaania	Cozaar 100 mg
Rootsi	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Rootsi	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Rootsi	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Rootsi	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
Ühendkuningriik	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS
Ühendkuningriik	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS
Ühendkuningriik	COZAAR 100 MG FILM-COATED TABLETS
Island	Cozaar
Norra	Cozaar

### **Infoleht on viimati kooskõlastatud**