

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	losartaanikalium Cozaar 50	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar 100	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN CARDIO START losartaanikalium	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Bulgaria	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgaria	Cozaar	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Espanja	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Espanja	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Espanja	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Espanja	Cozaar 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Espanja	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Espanja	Cozaar 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	losartaanikalium COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets	12.5mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Islanti	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Islanti	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Islanti	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR 50 mg FILM-COATED TABLETS	50MG	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	losartaanikalium LORTAAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	LORTAAN 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	LORTAAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	NEO-LOTAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	NEO-LOTAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italia	LOSAPREX 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italia	LOSAPREX 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italia	losartaanikalium LOSAPREX 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Itävalta	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Itävalta	Cosaar 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Itävalta	Cosaar 100 mg - Filmdabletten	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreikka	COZAAR	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreikka	COZAAR	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreikka	COZAAR	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Kypros	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	COZAAR	50MG	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Kypros	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	COZAAR	100MG	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Latvia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV- 1013, Riga, Latvia	losartaanikalium Cozaar 50 mg film- coated tablets	50 mg	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta	Ei oleellinen
Latvia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV- 1013, Riga, Latvia	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta	Ei oleellinen
Liettua	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Liettua	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Liettua	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Liettua	Cozaar (Losartan)	50 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Liettua	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Liettua	Cozaar (Losartan)	100 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 50 MG	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	losartaanikalium COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgia	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Norja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Norja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	losartaanikalium Cozaar	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Norja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugali	COZAAR	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugali	COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugali	COZAAR IC	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugali	losartaanikalium COZAAR IC – Titulação	12,5 mg + 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Portugali	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugali	LORTAAN IC	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Portugali	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugali	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Portugali	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugali	LORTAAN	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Portugali	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1- 1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugali	losartaanikalium LORTAAN 100mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Puola	COZAAR	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Puola	COZAAR	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Puola	COZAAR	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Ranska	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Ranska	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Ranska	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Ranska	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Jakourteellinen tabletti, päällystetty	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Romania	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Romania	losartaanikalium COZAAR, comprimatate filmate, 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	losartaanikalium LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Saksa	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Saksa	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Slovakia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Alankomaat	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Slovakia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Alankomaat	COZAAR 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Slovakia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Alankomaat	losartaanikalium COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Alankomaat	Cozaar	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Alankomaat	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Alankomaat	losartaanikalium Cozaar	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Alankomaat	Cozaar	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Cozaar Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat		12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Cozaar Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat		50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Cozaar Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat		100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Cozaar Startpakke Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Alankomaat		12,5 mg + 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Tšekin tasavalta	Merck Sharp & Dohme BV, COZAAR 12,5mg Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat		12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Tšekin tasavalta	Merck Sharp & Dohme BV, COZAAR 50mg Postbus 581, Waarderweg 39,2003 PC, Haarlem, Alankomaat		50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (Pitoisuus)</u>
Tšekin tasavalta	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39,2003 PC, Haarlem, Alankomaat	losartaanikalium COZAAR 100mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Unkari	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Unkari	Cozaar	12,5 mg	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta	Ei oleellinen
Unkari	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Unkari	Cozaar	50 mg	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta	Ei oleellinen
Unkari	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Unkari	Cozaar	100 mg	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta	Ei oleellinen
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Viro	Cozaar	100mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Viro	Cozaar	50mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Viro	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Ei oleellinen

LIITE II

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COZAAR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2,5 mg/ml jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdestä annospussista jauhetta oraalisuspensiota varten saadaan 500 mg losartaanikaliumia.

1 ml käyttövalmiiksi sekoitettua suspensiota sisältää 2,5 mg losartaanikaliumia.

Yksi pullo käyttövalmista suspensiota (200 ml) sisältää 500 mg losartaanikaliumia.

Apuaine:

1 ml suspensiota sisältää 0,296 mg metyylihydroksibentsoaattia, 0,041 mg

propyylihydroksibentsoaattia, 50,6 mg sorbitolia ja 1,275 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten.

Valkoinen tai vaalea jauhe.

Liuotin on sameaa väritöntä nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Aikuisten ja 6–16-vuotiaiden lasten ja nuorten essentiaalisen hypertension hoito.
- Aikuispotilaiden munuaistaudin hoito osana antihypertensiivistä hoitoa, kun potilaalla on hypertensio ja tyypin 2 diabetes ja proteinuriaa $\geq 0,5$ g/vrk.
- Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun potilas on vähintään 60-vuotias eikä angiotensiinikonvertaasientsyymien (ACE:n) estäjiä voida käyttää *etenkin* *yskän* tai vasta-aiheiden vuoksi. Jos sydämen vajaatoiminta on saatu tasapainoon ACE:n estäjillä, hoitoa ei saa vaihtaa losartaaniin. Potilaan vasemman kammion ejektiofraktio saa olla enintään 40 % ja hänen tilansa on stabiloitava kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon annettavalla lääkityksellä.
- Aikuispotilaan aivohalvausriskin vähentäminen, kun potilaalla on hypertensio ja EKG:llä todettu vasemman kammion hypertrofia (ks. kohta 5.1 LIFE-tutkimus, rotu).

4.2 Annostus ja antotapa

Hypertensio

Useimmille potilaille sopiva aloitus- ja ylläpitoannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan 3–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Osalle potilaista annostuksen nostaminen 100 mg:aan kerran vuorokaudessa (aamuisin) voi tuoda tehokkaamman verenpaineen laskun.

Losartaania voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden, varsinkin diureettien (esim. hydroklooritiatsidin) kanssa.

Lasten verenpainetauti

Lapset ja nuoret (6–16-vuotiaat):

Losartaanin tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän tutkimustietoa 6–16-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoidossa (ks. kohta 5.1). Yli kuukauden ikäisistä hypertensiivisistä lapsista on vain vähän farmakokineettistä tutkimustietoa (ks. kohta 5.2).

Suosittelun aloitusannos 20–50 kg painaville potilaille on 0,7 mg/kg kerran vuorokaudessa (yhteensä enintään 25 mg, poikkeustapauksissa, kun tarvittava tavoiteannos on yli 25 mg, enimmäisannos on 50 mg). Annos on sovittava verenpainevasteen mukaan.

Yli 50 kg painavien potilaiden tavanomainen annos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan poikkeustapauksissa nostaa enintään tasolle 100 mg kerran vuorokaudessa. Lapsipotilaiden hoidossa ei ole tutkittu vuorokausiannoksen 1,4 mg/kg (tai 100 mg) ylittäviä annoksia.

Valmisteesta on saatavana myös tablettimuoto, jos potilas pystyy nielemään tabletteja

Lapsipotilaat

Losartaania ei suositella: - alle 6-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja/tai tehosta tämän potilasryhmän hoidossa ovat riittämättömät.

- Losartaania ei suositella lapsille, joiden glomerulaarinen suodatusnopeus on $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, koska tutkimustiedot puuttuvat (ks. myös kohta 4.4).

- Losartaania ei suositella myöskään lapsille, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4.4).

Hypertensiiviset tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on proteiuriaa (vähintään 0,5 g/vrk)

Tavanomainen aloitusannos on 50 mg/vrk. Verenpainevasteen mukaan annosta voidaan lisätä 100 mg:aan kerran vuorokaudessa aikaisintaan yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Losartaania voidaan käyttää samanaikaisesti muiden verenpainelääkkeiden (esim. diureettien, kalsiuminestäjien, alfa- ja beetasalpaajien ja keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden) kanssa samoin kuin insuliinin ja muiden yleisesti käytettyjen veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkeaineiden (esim. sulfonyyliureoiden, glitasonien ja glukosidaasin estäjien) kanssa.

Sydämen vajaatoiminta

Losartaanin tavallinen aloitusannos sydämen vajaatoimintapotilaille on 12,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta tulee yleensä nostaa viikon välein (ts. 12,5 mg vuorokaudessa, 25 mg vuorokaudessa, 50 mg vuorokaudessa) tavalliselle ylläpitotasolle (50 mg kerran vuorokaudessa) potilaan tilan mukaan.

Aivohalvausriskin vähentäminen, kun potilaalla on hypertensio ja EKG:llä todettu vasemman kammion hypertrofia

Losartaanin tavanomainen aloitusannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Verenpainevasteen mukaan hoitoon lisätään pieni annos hydroklooritiatsidia ja/tai losartaaniannos nostetaan 100 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt:

Jos potilaan verenkierron nestetilavuus on pienentynyt (esim. jos potilas saa suuria diureettiannoksia), voidaan harkita aloitusannostuksen pienentämistä tasolle 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat:

Munuaisten vajaatoiminta ja hemodialyysihoito eivät edellytä aloitusannostuksen muuttamista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Annostuksen pienentämistä tulisi harkita, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt maksan

vajaatoimintaa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidosta ei ole kokemusta. Losartaani on siksi vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat

Vaikka hoidon aloittamiseen yli 75-vuotiaille on harkittava annosta 25 mg, iäkkäiden potilaiden annosta ei yleensä tarvitse muuttaa.

Oraalisuspension antaminen

Ravista huolellisesti losartaanioraalisuspensiota suljetussa pullossa ennen käyttöä. Paina annosteluruiskun mäntä kokonaan pohjaan, ruiskun kärkeä kohti. Paina annosteluruisku lääkepullossa olevaan välikappaleeseen siten, että pullon ja välikappaleen välinen liitos on tiivis. Kun annosteluruisku, välikappale ja pullo on liitetty toisiinsa, käännä koko yhdistelmä ylösalaisin. Ota lääkettä annosteluruiskuun vetämällä mäntää ulospäin. Käännä yhdistelmä jälleen oikeinpäin. Irrota annosteluruisku ja anna lääke potilaalle. Vaihda alkuperäinen korkki pulloon.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen, ks. kohta 6.6.

Losartaani voidaan antaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Angioedeema. Jos potilaalla on aikaisemmin todettu angioedeemaa (kasvojen, huulten, kurkun ja/tai kielen turpoamista) hänen tilaansa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.8).

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö

Oireista hypotensiota, erityisesti ensimmäisen annoksen ja annoksen nostamisen jälkeen, saattaa esiintyä potilailla, joilla on neste- ja/tai natriumvajausta (tehokkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun vuoksi). Nämä tilat on korjattava ennen losartaanihoidon aloittamista tai hoito on aloitettava pienemmällä aloitusannoksella (ks. kohta 4.2). Tämä koskee myös 6–16-vuotiaita lapsipotilaita.

Elektrolyyttihäiriöt

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut, ja ne tulee korjata. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja nefropatia, hyperkalemiaa esiintyi enemmän losartaania kuin plaseboa saaneiden ryhmässä (ks. kohta 4.8). Plasman kaliumpitoisuutta sekä kreatiniinipuhdistuma-arvoja on siksi seurattava tarkoin, ja potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin, jos hänellä on sydämen vajaatoimintaa ja kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min. Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien ja kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä losartaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Annostuksen pienentämistä on harkittava hoidettaessa potilaita, joilla on aikaisemmin todettu maksan vajaatoimintaa, sillä farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että losartaanin pitoisuus kirroosipotilaiden plasmassa on suurentunut merkittävästi. Losartaanin käytöstä ei ole kokemuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Siksi losartaania ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Losartaania ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoitoon (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Reniini-angiotensiinijärjestelmän eston seurauksena on raportoitu muutoksia munuaistoiminnassa, mm. munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, kuten vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat). Kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, veren virtsa-ainepitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua on myös todettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä munuaisten toiminnan muutokset saattavat korjautua, kun hoito lopetetaan. Losartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat lapsipotilaat

Losartaania ei suositella, jos lapsen glomerulaarinen suodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m², koska siitä ei ole tietoja (ks. kohta 4.2).

Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti losartaanihoidon aikana, koska niiden toiminta saattaa heiketä. Tämä koskee etenkin tilanteita, kun losartaania annetaan sellaisten tilojen yhteydessä (kuume, nestevajaus), jotka todennäköisesti heikentävät munuaisten toimintaa.

Losartaanin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön on osoitettu heikentävän munuaisten toimintaa. Samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.5).

Munuaisen siirto

Munuaissiirteen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin. Losartaanin käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei siksi suositella.

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- ja verisuonitautia ja aivoverisuonisairautta sairastavien verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

Sydämen vajaatoiminta

Losartaanin – kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden – käyttöön liittyy vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan vaara, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös munuaisten vajaatoiminta. Losartaanin käytöstä sydämen vajaatoimintaa ja samanaikaista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka IV) sairastavien potilaiden sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla esiintyy oireisia henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä, hoitoon ei ole riittävästi kokemusta. Siksi losartaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä. Losartaanin ja beetasalpaajan yhdistelmää on käytettävä varoen (ks. kohta 5.1).

Aorta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aorta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia.

Raskaus

Losartaanin käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos losartaania käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei

losartaanin käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, losartaanin käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Muut varoitukset ja varotoimet:

Kuten angiotensiinikonvertaasineestäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiinin antagonistit alentavat heikommin mustaihoisten kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien verenpainetta. Tämä saattaa johtua alhaisten reniiniarvojen suuremmasta esiintyvyydestä mustaihoisilla verenpainetautia sairastavilla potilailla.

Galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Sorbitoli-/fruktoosi-intoleranssi

Liutin sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Metyylihydroksibentsoaatti ja propyylihydroksibentsoaatti.

Voivat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet saattavat tehostaa losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen käyttö sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa hättävänä vaikutuksena hypotensiota (kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni ja amifostiini), saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

Losartaani metaboloituu pääasiassa sytokromi-P450 (CYP) 2C9 -entsyymien välityksellä aktiiviseksi karboksyylilihappometaboliitiksi. Kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että flukonatsoli (CYP2C9:n estäjä) pienentää aktiivisen metaboliitin pitoisuutta noin 50 %. Kun losartaania annettiin samanaikaisesti rifampisiinin (metaboloivien entsyymien induktorin) kanssa, aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa pieneni 40 %. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Pitoisuudessa ei havaittu eroa, kun losartaania annettiin samanaikaisesti fluvastatiinin (CYP2C9:n heikon estäjän) kanssa.

Kuten muiden angiotensiini II:n muodostumista tai vaikutuksia estävien lääkkeiden, myös losartaanin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. kaliumia säästävien diureettien: amiloridin, triamterenin, spironolaktonin) tai mahdollisesti kaliumpitoisuutta suurentavien valmisteiden (esim. hepariini), kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu, kun litiumia on annettu samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa. Vastaavia tapauksia on todettu hyvin harvoin myös angiotensiini II -reseptorin antagonistteja käytettäessä. Litiumin ja losartaanin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta. Jos tämä yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta tulisi seurata yhteiskäytön aikana.

Kun angiotensiini II -reseptorin antagonistteja annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (selektiivisten COX-2-entsyymien estäjien, tulehdusta estävien annoksina annettun asetyylisalisyylihapon ja ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heiketä. Samanaikainen angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai diureettien ja tulehduskipulääkkeiden käyttö voi suurentaa munuaisten toimintahäiriöiden pahenemisen vaaraa, kuten mahdollista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta etenkin, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikkoa. Tätä lääkeyhdistelmää on annettava varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin

munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Losartaanin käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

Losartaanin käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, losartaanin käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus losartaanille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. myös kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut losartaanille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt losartaania, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö losartaani äidinmaitoon. Losartaani erittyy kuitenkin rottien maitoon laktation aikana. Losartaanihoito on vasta-aiheista imetyksen aikana, koska imetettävälle lapselle saattaa aiheutua siitä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että verenpainelääkkeiden käyttöön voi toisinaan liittyä heitehuimausta tai uneliaisuutta, varsinkin hoidon alkuvaiheessa tai annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Losartaania on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- Kontrolloiduissa kliinisissä hypertensiotutkimuksissa, joissa oli mukana noin 3300 vähintään 18-vuotiasta aikuispotilasta.
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 9193 hypertensiivistä 55–80-vuotiasta potilasta, joilla oli vasemman kammion hypertrofia.
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana noin 3900 vähintään 20-vuotiasta potilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta.
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 1513 vähintään 31-vuotiasta tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteiuriaa.
- Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä 6–16-vuotiasta lapsipotilasta.

Näissä kliinisissä tutkimuksissa yleisin haittatapahtuma oli heitehuimaus.

Alla lueteltujen haittatapahtumien esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hypertensio

Kontrolloiduissa kliinisissä hypertensiotutkimuksissa, joissa oli mukana noin 3300 vähintään 18-vuotiasta aikuispotilasta, seuraavia haittatapahtumia raportoitiin losartaanin käytön yhteydessä:

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, kiertohuimaus

Melko harvinaiset: uneliaisuus, päänsärky, unihäiriöt

Sydän:

Melko harvinaiset: sydämentykytykset, angina pectoris

Verisuonisto:

Melko harvinaiset: oireinen hypotensio (etenkin jos potilaan suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt, esim. vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla diureettiannoksilla käytävillä), annoksesta riippuvaiset ortostaattiset vaikutukset, ihottuma

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinaiset: vatsakipu, ummetus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: voimattomuus, väsymys, turvotus

Tutkimukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tavanomaisten laboratorioarvojen kliinisesti merkitsevät muutokset olivat harvoin yhteydessä losartaanitablettien käyttöön. ALAT-arvojen nousua esiintyi harvoin, ja se korjautui yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. Hyperkalemiaa (seerumin kaliumpitoisuus $> 5,5$ mmol/l) todettiin kliinisissä hypertensiotutkimuksissa 1,5 prosentilla potilaista.

Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 9193 hypertensiivistä 55–80-vuotiasta potilasta, joilla oli vasemman kammion hypertrofia, raportoitiin seuraavia haittatapahtumia:

Hermosto:

yleiset: heitehuimaus

Kuulo ja tasapainoelin:

yleiset: kiertohuimaus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

yleiset: voimattomuus/väsymys

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana noin 3900 vähintään 20-vuotiasta potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta, raportoitiin seuraavia haittatapahtumia:

Hermosto:

melko harvinaiset: heitehuimaus, päänsärky

harvinaiset: tuntohäiriöt

Sydän:

harvinaiset: pyörtyminen, eteisvärinä, aivoverenkierron häiriöt

Verisuonisto:

melko harvinaiset: hypotensio, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

melko harvinaiset: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö:

melko harvinaiset: ripuli, pahoinvointi, oksentelu

Iho ja ihonalainen kudokset:

melko harvinaiset: nokkosihottuma, kutina, ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

melko harvinaiset: voimattomuus/väsymys

Tutkimukset:

melko harvinaiset: veren virtsa-ainepitoisuuden, seerumin kreatiniinipitoisuuden ja seerumin kaliumpitoisuuden nousua on raportoitu.

Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 1513 vähintään 31-vuotiasta tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa (RENAAL-tutkimus, ks. kohta 5.1), yleisimmät losartaanihoidon aikana raportoidut hoitoon liittyneet haittavaikutukset olivat:

Hermosto:

yleiset: heitehuimaus

Verisuonisto:

yleiset: hypotensio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

yleiset: voimattomuus/väsymys

Tutkimukset:

yleiset: hypoglykemia, hyperkalemia

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi yleisemmin losartaania saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla:

Veri ja imukudokset:

tuntematon: anemia

Sydän:

tuntematon: pyörtyminen, sydämentykytykset

Verisuonisto:

tuntematon: ortostaattinen hypotensio

Ruoansulatuselimistö:

tuntematon: ripuli

Luusto, lihakset ja sidekudokset:

tuntematon: selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet:

tuntematon: virtsatieinfektiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

tuntematon: flunssan kaltaiset oireet

Tutkimukset:

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja nefropatia, 9,9 prosentille losartaanitabletteja saaneista ja 3,4 prosentille plaseboa saaneista potilaista kehittyi hyperkalemia ($> 5,5$ mmol/l).

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu seuraavia haittatapahtumia:

Veri ja imukudos:

tuntematon: anemia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

harvinaiset: yliherkkyys: anafylaktiset reaktiot, angioedeema, johon liittyy hengitysteiden tukkeutumista aiheuttava kurkunpään ja äänihuulten turpoaminen ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoaminen. Joillakin näistä potilaista oli aikaisemmin esiintynyt angioedeemaa muiden lääkkeiden, muun muassa ACE:n estäjien, käytön yhteydessä. Vaskuliitti, myös Henoch–Schönleinin purppura.

Hermosto:

tuntematon: migreeni

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

tuntematon: yskä

Ruoansulatuselimistö:

tuntematon: ripuli

Maksa ja sappi:

harvinainen: maksatulehdus

tuntematon: maksan toimintahäiriöt

Iho ja ihonalainen kudos:

tuntematon: nokkosihottuma, kutina, ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos:

tuntematon: lihassärky, nivelsärky

Munuaiset ja virtsatiet:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävän vaikutuksen seurauksena riskiryhmiin kuuluvilla potilailla on todettu munuaistoiminnan muutoksia, myös munuaisten vajaatoimintaa; nämä munuaistoiminnan muutokset voivat korjautua, kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).

Lapsipotilaat

Lapsipotilaisiin kohdistuvien haittavaikutusten profiili näyttää olevan samanlainen kuin aikuispotilaista todettu. Lapsipotilaista on vähän tietoa.

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Yliannostuksen suuruudesta riippuen todennäköisimpiä oireita ovat hypotensio, takykardia ja mahdollisesti bradykardia.

Myrkytyksen hoito

Toimenpiteet riippuvat lääkkeenoton ajankohdasta sekä oireiden laadusta ja niiden vaikeusasteesta. Etusijalle on asetettava sydämen toiminnan ja verenkiertojärjestelmän vakauttaminen. Jos lääke on otettu suun kautta, on annettava riittävä annos aktiivihäiltä. Tämän jälkeen on seurattava tarkoin elintoimintoja. Elintoimintojen häiriöt on korjattava tarvittaessa. Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -antagonistit, ATC-koodi: C09CA01.

5.1 Farmakodynamiikka

Losartaani on suun kautta otettava, synteettinen angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT₁) antagonistit. Angiotensiini II, voimakas verisuonia supistava aine, on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä osa hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II sitoutuu AT₁-reseptoreihin, joita on monissa kudoksissa (esim. verisuonten sileässä lihaksessa, lisämunuaisissa, munuaisissa ja sydämessä), ja se käynnistää monia tärkeitä biologisia vaikutuksia, kuten verisuonten supistumisen ja aldosteronin vapautumisen. Angiotensiini II stimuloi myös sileälihassolujen lisääntymistä.

Losartaani salpaa selektiivisesti AT₁-reseptoreja. Losartaani ja sen farmakologisesti aktiivinen karboksyylilihappometaboliitti, E-3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä angiotensiini II:n vaikutuksia, sen lähteestä tai synteetisistä riippumatta.

Losartaanilla ei ole agonistivaikutusta eikä se salpaa muita sydämen ja verisuonten toiminnan säätelyn kannalta merkityksellisiä hormonireseptoreja eikä ionikanavia. Losartaani ei myöskään estä bradykiniiniä pilkkovan entsyymin, ACE:n (kininaasi II:n), toimintaa. Bradykiniinivälitteisten haitallisten vaikutusten voimistumista ei siis esiinny.

Losartaania käytettäessä reniinieritystä estävä angiotensiini II:n negatiivinen palautevaikutus häviää ja plasman reniiniaktiivisuus (PRA) voimistuu. Plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen johtaa plasman angiotensiini II -pitoisuuden suurenemiseen. Näistä vaikutuksista huolimatta verenpainetta alentava teho ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus säilyvät, mikä on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorien salpauksesta. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle kolmen vuorokauden kuluessa losartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Sekä losartaanilla että sen tärkeimmällä aktiivisella metaboliitilla on huomattavasti suurempi affiniteetti AT₁-reseptoriin kuin AT₂-reseptoriin. Aktiivinen metaboliitti on 10–40 kertaa aktiivisempi kuin losartaani painon mukaan mitattuna.

Hypertensiotutkimukset

Lievää tai keskivaikeaa essentiaalista hypertensiota sairastaville potilaille tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kerran päivässä annettu losartaani alensi systolista ja diastolista verenpainetta tilastollisesti merkitsevästi. Verenpaineen mittaukset 24 tunnin ja 5–6 tunnin kuluttua annoksesta osoittivat, että verenpainetta alentava vaikutus ja luonnollinen vuorokausirythmi säilyivät läpi vuorokauden. Verenpaineen lasku annosvälin lopussa oli 70–80 % 5–6 tuntia annoksen jälkeen todetusta.

Losartaanihoidon lopettaminen ei aiheuttanut verenpainepotilaille äkillistä verenpaineen nousua (rebound). Huolimatta merkitsevästä verenpaineen laskusta losartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta sydämen sykkeeseen.

Losartaani tehoaa yhtä hyvin sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon.

LIFE-tutkimus

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu kolmoissokkotutkimus, jossa losartaania verrattiin aktiiviseen kontrolliin. Tutkimukseen osallistui 9193 iältään 55–80-vuotiasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenololia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenololiannos nostettiin tarvittaessa annokseen 100 mg/vrk. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä, lukuun ottamatta ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa.

Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty sydän- ja verisuoniperäinen sairastuvuus ja kuolleisuus määriteltynä seuraavien tapahtumien yhdistetyn ilmaantuvuuden vähenemisenä: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, aivohalvaus ja sydäninfarkti. Verenpaine laski merkitsevästi ja yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Losartaanihoito pienensi atenololihoitoon verrattuna ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % luottamusväli 0,77–0,98). Tämä johtui pääasiassa aivohalvausten vähenemisestä. Losartaanihoito pienensi aivohalvausriskiä atenololiin verrattuna 25 % ($p = 0,001$, 95 % luottamusväli 0,63–0,89). Sydän- ja verisuoniperäisten kuolemien ja sydäninfarktien osalta hoitoryhmät eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan.

Rotu

LIFE-tutkimuksen mustaihoisilla potilailla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli sydän- ja verisuonitapahtuman (esim. sydäninfarktin, sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman) ja etenkin aivohalvauksen riski oli losartaania saaneilla potilailla suurempi kuin atenololia saaneilla. Siksi LIFE-tutkimuksessa saadut sydän- ja verisuoniperäistä sairastuvuutta ja -kuolleisuutta koskevat tulokset, kun losartaania verrattiin atenololiin, eivät päde mustaihoisiin hypertensiopotilaisiin, joilla on vasemman kammion hypertrofia.

RENAAL-tutkimus

RENAAL-tutkimus (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) oli kontrolloitu kliininen tutkimus, johon osallistui maailmanlaajuisesti 1513 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli proteinuriaa ja osalla myös hypertensio. Potilaista 751 sai losartaania. Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa losartaanikaliumin munuaisia suojaava vaikutus, joka on suurempi kuin pelkällä verenpaineen laskulla saavutettava hyöty.

Proteinurisille potilaille, joiden seerumin kreatiniiniarvo oli 1,3–3,0 mg/dl, annettiin satunnaistetusti losartaania 50 mg kerran vuorokaudessa, ja annosta suurennettiin tarvittaessa verenpaineen saavuttamiseksi, tai plaseboa tavanomaisen verenpainelääkityksen lisäksi. ACE-estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin antagonistia ei kuitenkaan saanut olla käytössä.

Tutkijoita kehoitettiin nostamaan tutkimuslääkkeen annos tarvittaessa 100 mg:aan vuorokaudessa, ja potilaista 72 % sai 100 mg:n vuorokausiannosta suurimman osan ajasta. Muita verenpainelääkkeitä (diureetteja, kalsiuminestäjiä, alfa- ja beetasalpaajia ja myös keskushermostoon vaikuttavia verenpainelääkkeitä) voitiin käyttää tarpeen mukaan täydentävänä hoitona molemmissa ryhmissä. Potilaiden tilaa seurattiin enintään 4,6 vuotta (keskimäärin 3,4 vuotta).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistuminen, loppuvaiheeseen edennyt munuaisten vajaatoiminta (dialyysihoidon tai munuaisensiirron tarve) ja kuolema.

Tulokset osoittivat, että ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden lukumäärän

perusteella losartaanihoito (327 päätetapahtumaa) pienensi riskiä 16,1 % plaseboon (359 päätetapahtumaa) verrattuna ($p = 0,022$). Seuraavien ensisijaisen päätetapahtuman yksittäisten ja yhdistettyjen komponenttien riski pieneni merkitsevästi losartaanihoitoa saaneessa ryhmässä: seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen riski pieneni 25,3 % ($p = 0,006$); loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan riski pieneni 28,6 % ($p = 0,002$); loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan tai kuoleman riski pieneni 19,9 % ($p = 0,009$); seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen ja loppuvaiheeseen edenneen munuaisten vajaatoiminnan riski pieneni 21,0 % ($p = 0,01$).

Kun kaikki kuolinsyyt otettiin huomioon, kahden hoitoryhmän kuolleisuusluvut eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan.

Tässä tutkimuksessa losartaani oli yleisesti hyvin siedetty, ja haittatapahtumista johtuneita hoidon keskeyttämisistä oli saman verran kuin plaseboryhmässä.

ELITE I ja ELITE II -tutkimus

ELITE-tutkimus tehtiin 48 viikon aikana ja siihen osallistui 722 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV). Losartaani- ja kaptopriilihoitoa saaneiden potilaiden välillä ei havaittu eroa tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli pitkäaikainen munuaistoiminnan muutos. ELITE-tutkimuksen havaintoa, jonka mukaan losartaani pienensi kuolleisuusriskiä kaptopriiliin verrattuna, ei vahvistettu myöhemmin tehdyssä ELITE II -tutkimuksessa, jota kuvataan seuraavassa.

ELITE II -tutkimuksessa losartaania, 50 mg kerran vuorokaudessa (aloitusannos 12,5 mg nostettiin ensin 25 mg:aan ja sitten 50 mg:aan kerran vuorokaudessa), verrattiin kaptopriiliin, 50 mg kolmesti vuorokaudessa (aloitusannos 12,5 mg nostettiin ensin 25 mg:aan ja sitten 50 mg:aan kolmesti vuorokaudessa). Tämän prospektiivisen tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus.

Tutkimuksessa oli mukana 3152 potilasta, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV), ja potilaiden tilaa seurattiin lähes kahden vuoden ajan (mediaani 1,5 vuotta). Tavoitteena oli selvittää, vähentääkö losartaani kaikki kuolinsyyt kattavaa kuolleisuutta enemmän kuin kaptopriili. Ensisijaisessa päätetapahtumassa eli kaikki kuolinsyyt kattavan kuolleisuuden vähenemisessä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa losartaanin ja kaptopriilin välillä.

Molemmissa vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloiduissa (ei plasebokontrolloiduissa) kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, losartaanin siedettävyyttä oli parempi kuin kaptopriilin, kun kriteerinä on haittatapahtumien vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden merkitsevästi pienempi määrä ja merkitsevästi vähäisempi yskän esiintyminen.

ELITE II -tutkimuksessa kuolleisuuden havaittiin lisääntyneen potilaiden pienessä alaryhmässä (22 % kaikista sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista), jotka käyttivät tutkimuksen alkaessa beetasalpaajia.

Lasten hypertensio

Losartaanin verenpainetta alentava teho osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä 6–16 vuotiasta lapsipotilasta. Potilaiden paino oli yli 20 kg ja glomerulaarinen suodatusnopeus oli $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Yli 20 kg mutta alle 50 kg painavat potilaat saivat losartaania 2,5; 25 tai 50 mg vuorokaudessa ja yli 50 kg painavat saivat 5, 50 tai 100 mg vuorokaudessa. Kolmannen viikon päättyessä kerran vuorokaudessa annettu losartaani laski pienimmän pitoisuuden (trough) aikana mitattua verenpainearvoa annoksesta riippuvasti.

Annosten ja vasteen havaittiin yleensä ottaen olevan yhteydessä toisiinsa. Pienintä ja keskisuurta annosta saaneiden ryhmien välillä tuli esiin selkeä annosten välinen suhde (jakso I: $-6,2 \text{ mmHg}$ vs. $-11,65 \text{ mmHg}$), mutta ryhmien välinen ero pieneni, kun verrattiin keskisuuria annoksia ja suurinta annosta saaneita ryhmiä (jakso I: $-11,65 \text{ mmHg}$ vs. $-12,21 \text{ mmHg}$). Pienimmillä tutkituilla annoksilla, 2,5 mg ja 5 mg, jotka vastaavat keskimääräistä vuorokausiannosta $0,07 \text{ mg/kg}$, ei kuitenkaan näyttänyt olevan johdonmukaista verenpainetta alentavaa tehoa.

Nämä tulokset varmistuivat jaksolla II, kun potilaat satunnaistettiin losartaanihoitoa jatkavaan ryhmään tai plaseboryhmään kolmen hoitoviikon jälkeen. Ero verenpaineessa oli suurin keskisuuria annoksia saaneella ryhmällä lumelääkeryhmään verrattuna (6,70 mmHg keskisuuria annoksia saaneilla vs. 5,38 mmHg suuria annoksia saaneilla). Kummassakin ryhmässä pienimpiä losartaaniannoksia saavilla potilailla alhaisimman pitoisuuden aikana mitatun diastolisen verenpaineen nousu oli samansuuruinen kuin plaseboryhmän potilailla, mikä viittaa jälleen siihen, ettei kummankaan ryhmän pienimmillä annoksilla ollut merkittävää verenpainetta alentavaa tehoa.

Losartaanin pitkäaikaisia vaikutuksia kasvuun, murrosikään ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Lapsuudenaikaisen verenpainetta alentavan losartaanihoidon pitkäaikaista vaikutusta sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähenemiseen ei myöskään ole vahvistettu.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäystä tutkimustulosten esittämiselle niiden tutkimusten osalta, jotka on tehty valmisteella <Cozaar ja muut kauppanimet – Ks. liite I – täytetään kansallisesti> yhdessä tai useammassa lapsipotilaiden alaryhmässä hypertension, proteinurian yhteydessä. Tietoa valmisteiden käytöstä lapsipotilaiden hoidossa, ks. 4.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanitablettien systeeminen hyötyosuus on noin 33 %. Losartaanin keskimääräinen huippupitoisuus saavutetaan yhdessä tunnissa ja sen aktiivisen metaboliitin 3–4 tunnissa.

Jakaantuminen

Sekä losartaani että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat vähintään 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Losartaanin jakaantumistilavuus on 34 litraa.

Biotransformaatio

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun ¹⁴C-merkityn losartaanikaliumannoksen jälkeen plasmassa tavattavan radioaktiivisuuden katsotaan johtuvan pääasiassa losartaanista ja sen aktiivisesta metaboliitista. Noin yhdellä prosentilla tutkituista henkilöistä losartaanin on todettu muuttuvan aktiiviseksi metaboliitiksi vain vähäisessä määrin.

Aktiivisen metaboliitin lisäksi losartaanista muodostuu inaktiivisia metaboliitteja.

Eliminaatio

Losartaanin plasmapuhdistuma on noin 600 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 50 ml/min. Losartaanin munuaispuhdistuma on noin 74 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 26 ml/min. Suun kautta annetusta losartaaniannoksesta noin 4 % erittyy virtsaan muuttumattomana ja noin 6 % aktiivisena metaboliittina. Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on lineaarinen suun kautta annettuna aina 200 mg:n losartaaniannokseen saakka.

Suun kautta annetun losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet alenevat polyeksponentiaalisesti siten, että niiden terminaaliset puoliintumisajat ovat 2 tuntia ja 6–9 tuntia. Kun losartaania annetaan 100 mg kerran vuorokaudessa, plasmassa ei kerry merkitsevästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Losartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä sekä sappeen että virtsaan. Ihmisille suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä losartaaniannoksesta noin 35 % erittyy virtsaan ja 58 % ulosteeseen, ja vastaavasta laskimoon annetusta annoksesta noin 43 % erittyy virtsaan ja 50 % ulosteeseen.

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet iäkkäiden hypertensiivisten potilaiden plasmassa

eivät poikkea merkittävästi nuorten hypertensiivisten potilaiden pitoisuuksista.

Hypertensiivisten naispotilaiden plasman losartaanipitoisuudet olivat jopa kaksinkertaiset hypertensiivisten miespotilaiden vastaaviin pitoisuuksiin verrattuina, mutta aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa oli miehillä ja naisilla samansuuruinen.

Kun losartaania annettiin suun kautta lievää tai kohtalaista alkoholin aiheuttamaa maksakirroosia sairastaville potilaille, heidän plasmansa losartaanipitoisuus oli 5 kertaa ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus 1,7 kertaa suurempi kuin nuorilla vapaaehtoisilla miehillä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Losartaanin pitoisuus plasmassa ei muutu, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 10 ml/min. Losartaanin AUC-arvo on hemodialyysipotiden veressä noin kaksi kertaa suurempi kuin potilaissa, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa ei muutu munuaisten vajaatoiminnan eikä hemodialyysin vaikutuksesta.

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Farmakokinetiikka lapsipotilaissa

Losartaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu 50 hypertensiivisellä lapsipotilaalla, jotka olivat yli 1 kuukauden, mutta alle 16 vuoden ikäisiä. Lapset saivat losartaania suun kautta noin 0,54–0,77 mg/kg (keskimääräiset annokset) kerran vuorokaudessa.

Tulokset osoittivat, että losartaanin aktiivista metaboliittia muodostuu kaikkiin ikäryhmiin kuuluvien elimistössä. Tulokset osoittivat suun kautta otetun losartaanin farmakokineettisten muuttujien olevan suunnilleen samankaltaisia imeväisikäisissä ja pikkulapsissa, alle kouluikäisissä, kouluikäisissä ja nuorissa. Metaboliitin farmakokineettisten muuttujien erot olivat suuremmat eri ikäryhmien välillä. Kun alle kouluikäisiä verrattiin nuoriin, erot olivat tilastollisesti merkitsevät.

Imeväisikäisten/pikkulasten altistus oli suhteellisen suuri.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa losartaanin antaminen aiheutti veren punasolumuuttujien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä ja seerumin ureatyyppipitoisuuden suurenemista sekä seerumin kreatiniiniarvojen satunnaista suurenemista, sydämen painon vähenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja). Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään suoraan vaikuttavien aineiden tavoin losartaanin on osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen, mikä johtaa sikiön kuolemaan ja epämuodostumiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe:

mikrokiteinen selluloosa (E460)
laktoosimonohydraatti
esigelatinoitu maissitärkkelys
magnesiumstearaatti (E572)
hydroksipropyyliselluloosa (E463)
hypromelloosi (E464)
titaanidioksidi (E171)

Liuotin

mikrokiteinen selluloosa
natriumkarboksimeetyliselluloosa
vedetön sitruunahappo
puhdistettu vesi
ksantaanikumi (E415)
metyylihydroksibentsoaatti (E218)
natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti
kaliumsorbaatti (E202)
karrageenikalsiumsulfaatti, trinatriumfosfaatti
makuaineena marja-sitrusmakeutusaine
glyseriini
propyylihydroksibentsoaatti (E216)
vedetön natriumsitraatti
sakariininatrium
vaahtoamista estävä sorbitoli (E420) -emulsio (sisältää vettä, polydimetyylisiloksaania, C-14-18, mono- ja diglyseridejä, polyetyleeniglykolistearaattia ja polyetyleeniglykolia)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Liuottamisen jälkeen: 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Tarvikepakkaus: Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Säilytä valmis suspensio jääkaapissa (2 - 8°C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tarvikepakkaus sisältää seuraavat osat:

- Yksi alumiinifoliopussi, jossa oleva jauhe sisältää 500 mg losartaanikaliumia. Pussi koostuu seuraavista materiaaleista uloimmasta sisimpään ja tuotteen kanssa kosketuksissa olevaan kerrokseen: PET/painoväri/liima/folio/liima/PE.
- valkoinen polyetyleenistä (HDPE) valmistettu 473 ml:n pullo, joka sisältää liuotinta,
- ruskea polyetyleenitereftalaatista (PET) valmistettu 240 ml:n pullo, jossa on polypropyleenistä valmistettu turvakorkki, suspension sekoittamista varten,
- polypropyleenistä valmistettu 10 ml:n annosteluruisku, joka on yksittäispakattu polyeteenipussiin yhdessä polyetyleenistä (LDPE) valmistetun, pullon kaulaan painettavan väläkappaleen kanssa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Losartaanisuspensio on valkoista tai vaaleaa nestettä, kun se on sekoitettu käyttövalmiiksi pakkauksessa olevaa liuotinta käyttäen.

COZAAR-oraalisuspension sekoittaminen käyttövalmiiksi (200 ml suspensiota, jonka vahvuus on 2,5 mg/ml):

Lisää 200 ml liuotinta pakkauksessa mukana olevaan ruskeaan polyetyleenitereftalaatista (PET) valmistettuun 240 ml:n pulloon. Ennen annospussin avaamista naputa kevyesti pussin

reunaasaadaksesi kaiken jauheen pussista. Lisää huolellisesti annospussin koko sisältö liuotinta sisältävään PET-pulloon naputtamalla kevyesti pussin reunaa ja tarvittaessa kääntämällä pussi ylösalaisin. On normaalia, että annospussin sisäseinämiin jää kiinni pieniä määriä jauhetta. Annospussia EI saa huuhdella. Sulje kierrekorkki ja ravista pulloa, jotta jauhe sekoittuu tasaisesti liuottimeen. Käyttövalmiiksi sekoitettu losartaanisuspensio on vaaleaa nestettä. Avaa kierrekorkki, paina välikappale paikoilleen pullonkaulan sisään ja sulje korkki uudelleen. Suspensio on säilytettävä jääkaapissa (2–8 °C), ja se säilyy enintään 4 viikkoa. Ravista suspensiota ennen jokaista käyttökertaa, ja siirrä se heti käytön jälkeen takaisin jääkaappiin.

Hävitä ylimääräinen liuotin, jota ei käytetä suspension valmistamiseen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{pvm}

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{pvm}

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Tarvikepakkauksen kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cozaar ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2,5 mg/ml jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten
Losartaanikalium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi jauhetta oraalisuspensiota varten sisältää 500 mg losartaanikaliumia. 1 ml käyttövalmiiksi sekoitettua suspensiota sisältää 2,5 mg losartaanikaliumia.

Yksi pullo käyttövalmista suspensiota (200 ml) sisältää 500 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

1 ml suspensiota sisältää 0,296 mg metyylihydroksibentsoattia, 0,041 mg propyylihydroksibentsoattia, 50,6 mg sorbitolia ja 1,275 mg laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten.

Tämä pakkaus sisältää:

- Yksi foliopussi sisältää 500 mg losartaanikaliumjauhetta.
- Yksi 473 ml:n pullo, joka sisältää liuotinta.
- Yksi 240 ml:n pullo, jossa on turvakorkki, suspension sekoittamista varten.
- Yksi 10 ml:n annosteluruisku.
- Yksi pullon kaulaan painettavapainettava välikappale.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tarvikepakkaus: Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Säilytä käyttövalmiiksi sekoitettua nestemäistä suspensiota jääkaapissa (2°C - 8°C) enintään 4 viikkoa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

Vain hoitoalan ammattilaisille: Losartaanikalium-oraalisuspension valmistusohjeet, ks.

Pakkausseloste. On normaalia, että annospussin sisäseinämiin jää kiinni pieniä määriä jauhetta.

Annospussia ei saa huuhdella.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSJAUHEPUSSIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cozaar ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2,5 mg/ml jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten
Losartaanikalium
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Sisältää 500 mg losartaanikaliumia

6. MUUTA

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LIUOTINPULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cozaar ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2,5 mg/ml jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten, liuotin Losartaanikalium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**3. LUETTELO APUAINEISTA**

1 ml liuotinta sisältää 0,296 mg metyylihydroksibentsoaattia, 0,041 mg propyylihydroksibentsoaattia, ja 50,6 mg sorbitolia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

473 ml liuotinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

Suspension saavat valmistaa vain lääketieteen tai hoitoalan ammattilaiset. COZAAR 2.5 mg/ml -oraalisuspension valmistusohjeet, ks. Pakkausseloste.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RUSKEAN ORAALISUSPENSIOPULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

COZAAR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2,5 mg/ml jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten
Losartaanikalium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml suspensiota sisältää 2,5 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

1 ml suspensiota sisältää 0,296 mg metyylihydroksibentsoaattia, 0,041 mg
propyylihydroksibentsoaattia, 50,6 mg sorbitolia ja 1,275 mg laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

200 ml oraalisuspensiota

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Säilytä käyttövalmiiksi sekoitettua nestemäistä suspensiota jääkaapissa (2°C - 8°C) enintään 4 viikkoa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

COZAAR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 2,5 mg/ml jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten [Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

Losartaanikalium

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä COZAARon ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat COZAARia
3. Miten COZAARia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. COZAARin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ COZAAR ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Losartaani (COZAAR) kuuluu lääkeaineryhmään, joka tunnetaan nimellä ”angiotensiini II -reseptorin salpaajat”.

Angiotensiini II on elimistössä muodostuva aine, joka sitoutuu verisuonten reseptoreihin ja aiheuttaa verisuonten supistumista. Tämä johtaa verenpaineen kohoamiseen. Losartaani estää angiotensiini II:n sitoutumista näihin reseptoreihin ja vähentää siten verisuonten supistumista, minkä seurauksena verenpaine alenee. Losartaani hidastaa korkeaan verenpaineeseen ja tyypin 2 diabetekseen liittyvää munuaisten toiminnan heikkenemistä.

COZAAR on tarkoitettu

- korkean verenpaineen (hypertension) hoitoon aikuisille ja 6–16-vuotiaille lapsille ja nuorille.
- suojaamaan munuaisia potilaille, joilla on tyypin 2 (aikuistyyppin) diabetes ja verenpainetauti sekä laboratoriokokein osoitettua munuaisten toiminnan heikkenemistä ja proteinuria vähintään 0,5 g/vrk (tila, jossa virtsan valkuaisainemäärä on poikkeava)
- kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, jos lääkäri katsoo, ettei verenpainetta alentavia ACE:n estäjiä (angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjiä) voida käyttää. Jos sydämen vajaatoiminta on saatu hoitotasapainoon ACE:n estäjähoidolla, lääkitystäsi ei saa vaihtaa losartaaniin.
- potilaille, joilla on korkea verenpaine ja sydämen vasen kammio on paksuuntunut. COZAARin on osoitettu pienentävä aivohalvauksen vaaraa (LIFE-tutkimus).

2. ENNEN KUIN OTAT COZAARia

Älä ota losartaania:

- jos olet allerginen (yliherkkä) losartaanille tai COZAARin jollekin muulle aineelle
- jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta
- Jos raskautesi on kestänyt yli 3 kuukautta. (COZAARin käyttöä on parasta välttää myös raskauden alkuvaiheen aikana ks. kohta Raskaus ja imetys.)
- jos imetät (ks. myös kohta Raskaus ja imetys).

Ole erityisen varovainen COZAARin suhteen

On tärkeää kertoa lääkärille ennen **COZAARin** ottamista

- jos sinulla on aikaisemmin esiintynyt angioedeemaa (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoamista) (ks. myös kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset),
- jos olet oksennellut tai sinulla on ripuli, minkä yhteydessä elimistöstä on poistunut runsaasti nestettä ja/tai suolaa,
- jos käytät nesteenpoistolääkkeitä (diureetteja, jotka lisäävät munuaisten kautta kulkevan nesteen määrää) tai noudatat niukkasuolaista ruokavaliota, mikä johtaa voimakkaaseen nesteen ja suolan poistumiseen elimistöstä (ks. kohta 3, Annostus erityisryhmissä),
- jos tiedät, että sinulla on munuaisiin verta kuljettavien verisuonten ahtauma tai tukos tai jos olet äskettäin saanut munuaissiirteen,
- jos maksasi toiminta on heikentynyt (ks. kohta 2, Älä ota losartaania, ja kohta 3, Annostus erityisryhmissä),
- jos sairastat sydämen vajaatoimintaa, johon saattaa liittyä munuaisten vajaatoimintaa tai samanaikaisia henkeä uhkaavia sydämen rytmihäiriöitä. Jos saat samanaikaisesti hoitoa beetasalpaajilla, hoidossa on oltava erityisen varovainen,
- jos sinulla sydänlappiin tai sydänlihakseen liittyvä sairaus,
- jos sinulla on sepelvaltimotauti (sydämen verisuonten verenvirtauksen heikkeneminen) tai aivoverisuonisairaus (aivojen verenvirtauksen heikkeneminen),
- jos sairastat primaarista hyperaldosteronismia (lisämunuaisten lisääntyneeseen aldosteronihormonieritykseen liittyvä oireyhtymä, joka aiheutuu rauhasen toiminnan poikkeavuuksista).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita ja luontaistuotteita.

Ole erityisen varovainen, jos käytät COZAAR-hoidon aikana mitään seuraavista lääkkeistä:

- muita verenpainelääkkeitä, sillä ne voivat laskea verenpainettasi edelleen. Myös seuraavat lääkkeet/seuraaviin lääkeryhmiin kuuluvat lääkkeet saattavat laskea verenpainettasi: trisykliset masennuslääkkeet, psykyenlääkkeet, baklofeeni, amifostiini
- kaliumia varastoivia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteita, jotka saattavat suurentaa kaliumarvoja (esim. kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolankorvikkeet tai kaliumia säästävät lääkkeet, kuten tietyt nesteenpoistolääkkeet eli diureetit [amiloridi, triamtereeni, spironolaktoni] tai hepariini)
- tulehduskipulääkkeet, kuten indometasiini, cox-2-estäjät mukaan lukien (tulehdusta vähentävät lääkkeet, joita käytetään myös särkylääkkeinä), sillä ne voivat heikentää losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Jos munuaistesi toiminta on heikentynyt, näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa munuaisten vajaatoiminnan pahenemiseen.

Litiumia sisältäviä lääkkeitä ei saa käyttää yhdistelmänä losartaanin kanssa ilman lääkärin tarkkaa seurantaa. Erityiset varotoimet (esim. verikokeet) saattavat olla tarpeen.

COZAARin otto ruuan ja juoman kanssa

COZAAR voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Raskaus ja imetys

Sinun ei pidä käyttää losartaania raskauden 12 ensimmäisen viikon aikana etkä saa käyttää sitä lainkaan 13. raskausviikon jälkeen, koska sen käyttö raskauden aikana saattaa olla haitallista lapselle. Jos tulet raskaaksi käyttäessäsi losartaania, kerro siitä heti lääkärillesi. Valmiste on vaihdettava muuhun sopivaan verenpainelääkkeeseen ennen suunnitellun raskauden alkua.

Et saa käyttää losartaania, jos imetät.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Lapset ja nuoret

COZAARia on tutkittu lapsilla. Jos haluat lisätietoja, käänny lääkärin puoleen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. COZAAR ei todennäköisesti vaikuta ajokykyysi eikä kykyysi käyttää koneita. Losartaani voi kuitenkin aiheuttaa joillekin potilaille huimausta ja uneliaisuutta, kuten monet muutkin korkean verenpaineen hoidossa käytettävät lääkkeet. Jos sinulla esiintyy huimausta tai uneliaisuutta, keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin yrität ajaa tai käyttää koneita.

Tärkeää tietoa COZAARin sisältämistä aineista

COZAAR sisältää laktoosimonohydraattia ja sorbitolia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

COZAAR sisältää myös metyylihydroksibentsoaattia ja propyylihydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita.

3. MITEN COZAAR OTETAAN

Ota COZAARia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Lääkäri määrää sinulle sopivan COZAAR-annoksen sairautesi ja muiden käyttämiesi lääkkeiden perusteella. On tärkeää, että jatkat COZAARin käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle, jotta verenpaineesi pysyy hyvin hallinnassa.

Aikuiset potilaat, joilla on korkea verenpaine

- Hoito aloitetaan tavallisesti 50 mg:n losartaaniannoksella (20 ml COZAAR-suspensiota) kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 3–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. - Joidenkin potilaiden annosta voidaan suurentaa myöhemmin 100 mg:aan losartaania (40 ml COZAAR-suspensiota) kerran vuorokaudessa.

Jos sinusta tuntuu, että losartaanin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.

Lapset ja nuoret (6–16-vuotiaat)

Losartaanin suositeltu aloitusannos 20–50 kg painaville potilaille on 0,7 mg/kg kerran vuorokaudessa (enintään 25 mg eli 10 ml COZAAR-suspensiota). Lääkäri voi tarvittaessa suurentaa annosta, ellei verenpaine laske riittävästi.

Aikuispotilaat, joilla on korkea verenpaine ja tyypin 2 diabetes

Hoito aloitetaan tavallisesti 50 mg:n losartaaniannoksella (20 ml COZAAR-suspensiota) kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa myöhemmin 100 mg:aan losartaania (40 ml COZAAR-suspensiota) kerran vuorokaudessa verenpaineessa esiintyvän vasteen mukaan.

Losartaania voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden (esim. nesteenpoistolääkkeiden, kalsiumkanavan salpaajien, alfa- tai beetasalpaajien ja keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden) ja myös insuliinin ja muiden tavallisten verensokeriarvoja alentavien lääkkeiden (esim. sulfomyyliureat, glitatonit ja glukosidaasin estäjien) kanssa.

Aikuispotilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

Hoito aloitetaan tavallisesti 12,5 mg:n losartaaniannoksella (5 ml COZAAR-suspensiota) kerran vuorokaudessa. Annosta suurennetaan yleensä tilasi mukaan vähitellen (esim. 12,5 mg vuorokaudessa ensimmäisen hoitoviikon ajan, 25 mg vuorokaudessa toisen hoitoviikon ajan, 50 mg vuorokaudessa kolmannen hoitoviikon ajan) tavanomaiseen ylläpitoannokseen, 50 mg losartaania (20 ml COZAAR-suspensiota) kerran vuorokaudessa.

Sydämen vajaatoiminnan hoidossa losartaani yhdistetään yleensä nesteenpoistolääkkeeseen (munuaistesesi kautta kulkevan nesteen määrää lisäävä lääke) ja/tai digitalikseen (sydäntä vahvistava ja sen toimintaa tehostava lääke) ja/tai beetasalpaajaan.

Annostus erityisryhmissä

Tietyille potilasryhmille lääkäri saattaa suositella pienempää annosta erityisesti hoitoa aloitettaessa, esimerkiksi potilaille, jotka saavat suurina annoksina nesteenpoistolääkkeitä (diureetteja) tai sairastavat maksan vajaatoimintaa, tai yli 75-vuotiaille. Losartaanin käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon ei suositella (ks. kohta Älä ota losartaania).

KUINKA ORAALISUSPENSION ANNOS MITATAAN JA ANNETAAN

Ravista COZAAR-oraalisuspensio aina hyvin ennen käyttöä!

1. Ravista pulloa huolellisesti ennen käyttöä.
2. Paina ruiskun mäntä kokonaan alas.
3. Aseta ruisku lääkepullossa olevaan välikappaleeseen siten, että liitos on tiivis.
4. Kun ruisku, välikappale ja pullo on yhdistetty toisiinsa, käännä koko yhdistelmä ylösalaisin.
5. Siirrä lääke ruiskuun vetämällä ruiskun mäntää ulospäin.
6. Käännä koko yhdistelmä oikein päin.
7. Irrota ruisku pullosta ja ota lääke.
8. Sulje pullon kierrekorkki.



Jos otat enemmän COZAARIA kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liikaa COZAAR-oraalisuspensiota, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Yliannostuksen oireita ovat alhainen verenpaine, sydämen sykkeen nopeutuminen tai mahdollisesti sykkeen hidastuminen.

Jos unohdat ottaa COZAAR-annoksen

Jos unohdat vahingossa ottaa päivän lääkeannoksen, ota seuraava annos normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos sinulla on lisäkysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, COZAARkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulla esiintyy jokin seuraavista, lopeta losartaanin ottaminen ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikkaan.

Vaikea allerginen reaktio (ihottumaa, kutinaa, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turpoamista, joka saattaa aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia).

Tämä on harvinainen, mutta vakava hättäväikutus. Sitä esiintyy useammin kuin yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla tuhannesta. Saatavat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa tai sairaalahoitoa.

Lääkkeiden hättäväikutukset luokitellaan seuraavasti:

)

Hyvin yleinen:	esiintyy yli yhdellä käyttäjällä kymmenestä
Yleinen:	esiintyy 1–10 käyttäjällä sadasta
Melko harvinainen:	esiintyy 1–10 käyttäjällä tuhannesta
Harvinainen:	esiintyy 1–10 käyttäjällä kymmenestä tuhannesta
Hyvin harvinainen:	esiintyy alle yhdellä käyttäjällä kymmenestä tuhannesta
Tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin

Seuraavia hättäväikutuksia on todettu COZAARIA käytettäessä:

Yleiset:

- huimaus,
- alhainen verenpaine,
- heikkokuntoisuus,
- väsymys,
- liian alhaiset verensokeriarvot (hypoglykemia),
- liian suuret veren kaliumarvot (hyperkalemia).

Melko harvinaiset:

- uneliaisuus,
- päänsärky,
- unihäiriöt,
- tunne sydämensykkeen kiihtymisestä (sydämentykytys),
- vaikea rintakipu (angina pectoris),
- alhainen verenpaine (etenkin verisuonistossa olevan nesteen liiallisen poistumisen yhteydessä esim. sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla nesteenpoistolääkeannoksilla saavilla),
- annoksesta riippuvaisia ortostaattisia vaikutuksia, kuten verenpaineen lasku noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta,
- hengenahdistus,
- vatsakipu,
- ummetus,
- ripuli,
- pahoinvointi,
- oksentelu,
- nokkosihottuma (urtikaria),
- kutina,
- ihottuma,
- paikallinen turvotus (edeema).

Harvinaiset:

- verisuonten tulehdus (vaskuliitti, myös Henoch-Schönleinin purppura),
- puutumisen tai kihelmöinnin tunne (parestesia),
- pyörtyminen (synkopee),
- hyvin nopea ja epäsäännöllinen sydämensyke (eteisvärinä), aivohalvaus,
- maksatulehdus (hepatiitti),

- veren alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) suureneminen, mikä korjautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.

Tuntematon:

- veren punasolumäärän väheneminen (anemia),
- verihiutalemäärän väheneminen,
- migreeni,
- yskä,
- poikkeavuudet maksan toimintakokeissa,
- lihas- ja nivelsärky,
- munuaisten toiminnan muutokset (saattavat korjautua hoidon lopettamisen jälkeen) munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien,
- flunssan kaltaiset oireet,
- veren virtsa-ainepitoisuuden suureneminen,
- seerumin kreatiniini- ja kaliumarvojen suureneminen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla,
- selkäkipu ja virtsatieinfektio.

Lapsilla hättävähäikutukset ovat samanlaisia kuin aikuisilla.

Jos havaitset sellaisia hättävähäikutuksia, joita ei ole tässä pakkauselosteessa mainittu, tai kokemasi hättävähäikutus on vakava, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. COZAARIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä COZAARIA pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Säilytä käyttövalmiiksi sekoitettua nestemäistä suspensiota jääkaapissa (2–8 °C) enintään 4 viikkoa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä COZAAR sisältää

Vaikuttava aine on losartaanikalium.

Yksi annospussi sisältää 500 mg losartaanikaliumjauhetta.

Lääketieteen tai hoitoalan ammattilainen/apteekkihenkilökunta valmistaa suspension sekoittamalla annospussin sisällön 200 ml:aan liuotinta. 1 ml suspensiota sisältää 2,5 mg losartaanikaliumia

Muut aineet ovat:

Jauhe

Mikrokiteinen selluloosa (E460), laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, magnesiumstearaatti (E572), hydroksiipropyyliselluloosa (E463), hypromelloosi (E464) ja titaanidioksidi (E171)

Liuotin

Mikrokiteinen selluloosa (E460), natriumkarboksimeetyyliselluloosa, vedetön sitruunahappo, puhdistettu vesi, ksantaanikumi (E415), metyylihydroksibentsoaatti (E218), natriumdivetyfosfaatti monohydraatti, kaliumsorbaatti, karrageenikalsiumsulfaattitritiumfosfaatti, makuaineena marja-sitrusmakeutusaine, glyseriini, propyylihydroksibentsoaatti (E216), vedetön natriumsitraatti, sakariinatrium, vaahtoamista estävä sorbitoli (E420) -emulsio (sisältää vettä, polydimetyylisiloksaania, C-14-18, mono- ja diglyseridejä, polyetyleeniglykolistearaattia ja polyetyleeniglykolia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost (-koost)

COZAAR-jauhe on valkoista tai vaaleaa jauhetta. Käyttövalmiiksi sekoitettu COZAAR-suspensio on vaaleaa nestettä.

COZAAR jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten toimitetaan tarvikepakkauksessa, jossa on:

- Yksi foliopussillinen jauhetta vastaten 500 mg losartaanikaliumia.
- Yksi 473 ml:n pullo, joka sisältää liuotinta.
- Yksi 240 ml:n pullo, jossa on turvakorkki, suspension sekoittamista varten.
- Yksi 10 ml:n annosteluruisku.
- Yksi pullon kaulaan painettava välikappale.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

COZAAR 2,5 mg/ml jauhe ja liuotin oraalisuspensiota varten

Alankomaat, Belgia/Luxemburg, Bulgaria, Espanja, Irlanti, Islanti, Iso-Britannia, Italia, Itävalta, Kreikka, Kypros, Latvia, Liettua, Malta, Norja, Portugali, Puola, Ranska, Romania, Ruotsi, Saksa, Slovenia, Suomi, Tanska, Unkari, Viro

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

<[täytetään kansallisesti]>

Leikkaa katkoviivaa pitkin-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Losartaanikalium-oraalisuspension valmistaminen (200 ml suspensiota, jonka vahvuus on 2,5 mg/ml):

Lisää 200 ml liuotinta pakkauksessa mukana olevaan ruskeaan polyetyleenitereftalaatista (PET) valmistettuun 240 ml:n pulloon. Ennen annospussin avaamista naputa kevyesti pussin reunaasaadaksesi kaiken jauheen pussista. Lisää huolellisesti annospussin koko sisältö liuotinta sisältävään PET-pulloon naputtamalla kevyesti pussin reunaa ja tarvittaessa kääntämällä pussi ylösalaisin. On normaalia, että annospussin sisäseinämiin jää kiinni pieniä määriä jauhetta. Annospussia EI saa huuhdella. Sulje kierrekorkki ja ravista pulloa, jotta jauhe sekoittuu tasaisesti

liuottimeen. Käyttövalmiiksi sekoitettu losartaanisuspensio on vaaleaa nestettä. Avaa kierrekorkki, paina välikappale paikoilleen pullonkaulan sisään ja sulje korkki uudelleen. Suspensio on säilytettävä jääkaapissa (2–8 °C), ja se säilyy enintään 4 viikkoa. Ravista suspensiota ennen jokaista käyttökertaa, ja siirrä se heti käytön jälkeen takaisin jääkaappiin.

Hävitä ylimääräinen liuotin, jota ei käytetä suspension valmistamiseen.

LIITE III
MYYNTELUVAN EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

hakija sitoutuu toimittamaan seuraavat tiedot viitejäsenvaltion toimivaltaisen kansallisen viranomaisen arvioitavaksi:

- määräajoin toimitettava PSUR-turvallisuusraportti kuuden kuukauden välein yhden vuoden ajan; Kyseisen vuoden jälkeen turvallisuustiedot arvioidaan ja niiden perusteella ratkaistaan, voidaanko PSUR-raporttien toimittamiselle myöntää pidempi toimittamisväli; turvallisuustiedot on eriteltävä PSUR-raportissa ikäryhmien ja käytettyjen lääkemuotojen (esim. tabletit tai oraalisuspensio) mukaisesti;
- seurantatoimet suoritetaan lääkevalmistekomitean arviointilausunnon mukaisesti.