

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>
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	losartaanikalium Cozaar 50	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar 100	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 50 MG	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	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

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
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
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
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
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR 12.5mg	12.5mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Islanti	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS	25MG	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	LORTAAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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
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
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	NEO-LOTAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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

Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	NEO-LOTAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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
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
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italia	LOSAPREX 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Itävalta	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Itävalta	Cosaar 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Itävalta	Cosaar 100 mg - Filmdabletten	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreikka	COZAAR	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreikka	COZAAR	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreikka	COZAAR	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Kypros	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Alankomaat	COZAAR	50MG	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Alankomaat	COZAAR	100MG	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Cozaar 50 mg film-coated tablets	50 mg	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta
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
Liettua	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Liettua	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Liettua	Cozaar (Losartan)	50 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Liettua	Cozaar (Losartan)	100 mg	tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 50 MG	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	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

Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 100 mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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
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
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
Norja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugali	COZAAR	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício 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
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício 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
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugali	COZAAR IC – Titulação	12,5 mg + 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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
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
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

Portugali	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Puola	COZAAR	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Puola	COZAAR	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Puola	COZAAR	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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
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
Romania	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Romania	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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

Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Saksa	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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
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

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
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Alankomaat	Cozaar	12.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
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
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Alankomaat	Cozaar	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Alankomaat	Cozaar	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	Cozaar	12,5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	Cozaar	50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	Cozaar	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Alankomaat	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Unkari	Cozaar	12,5 mg	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta

Unkari	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd	Cozaar	50 mg	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta
	50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Unkari				
Unkari	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd	Cozaar	100 mg	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta
	50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Unkari				
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ	Cozaar	100mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
	Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Viro				
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ	Cozaar	50mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
	Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Viro				
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
	Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Viro				

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE COZAARIA JA SEN LIITÄNNÄISNIMIÄ (KS. LIITE I)

Cozaar (losartaani) sisältyy koordinoitiryhmän (CMD(h)) direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti laatimaan luetteloon valmisteista, joiden valmistetietoja on yhdenmukaistettava eroavuuksien poistamiseksi kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen (SPC) välillä sekä näiden toisistaan poikkeavien valmisteyhteenvetojen yhdenmukaistamiseksi Euroopan unionissa. Losartaani on suun kautta otettava angiotensiini II (Ang-II) -reseptorin (tyyppi AT1) antagonisti, joka estää Ang-II:n vaikutusta reniini-angiotensiinijärjestelmä-kaskadissa (RAS). Losartaania käytetään hypertension hoidossa. Losartaani voi myös hidastaa diabeettisen nefropatian etenemistä, ja lisäksi sitä käytetään hidastamaan munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes, hypertensio ja mikroalbuminuria (>30 mg/24 h) tai proteinuria (>900 mg/24 h).

Epäyhdenmukaisuuksia on pääasiassa nykyisen valmisteyhteenvedon kohdissa 4.1 Käyttöaiheet, 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Käyttöaiheet (Valmisteyhteenvedon kohta 4.1)

- Essentiaalisen hypertension hoito

Valmisteen tehokkuus ja turvallisuus käyttöaiheessa ”essentiaalisen hypertension hoito” on osoitettu pitävästi. Näin ollen CHMP piti tätä käyttöaihetta hyväksyttävänä.

- Sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riskin väheneminen verenpainepotilailla, joilla on vasemman kammion hypertrofia” (LIFE-käyttöaihe)

Lausuntopyyntömenettelyn aikana myyntiluvan haltija ehdotti käyttöaiheen muuttamista niin, että ”sydän- ja verisuoniperäinen sairastuvuus ja kuolleisuus” korvataan ”aivohalvauksella”. Perusteellisen arvioinnin päätteeksi CHMP katsoi, että tämä käyttöaihe voidaan hyväksyä. LIFE-tutkimuksen tuloksia on arvioitu jo aiemmin, ja sen seurauksena valmisteelle on sittemmin rekisteröity laajempi käyttöaihe eli ”sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden väheneminen” (määritettynä sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, aivohalvauksen ja sydäninfarktin yhdistetyn ilmaantuvuuden vähenemisenä) pelkän ”aivohalvauksen” sijaan. Tämä on hakijan nyt ehdottama uusi käyttöaihe, ja se on rekisteröity 15 EU:n jäsenvaltiossa. Käyttöaihetta laajennettiin, koska LIFE-tutkimus ei ollut plasebokontrolloitu tutkimus, jossa valmisteen tehoa aivohalvausriskin vähentämisessä olisi verrattu pelkkään plaseboon, vaan se oli aktiivisesti kontrolloitu tutkimus, jossa losartaanipohjaista hypertensiohoitoa verrattiin atenololipohjaiseen hoitoon siten, että ensisijaisena yhdistettynä päätetapahtumana oli sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, aivohalvaus ja sydäninfarkti. Tätä yhdistettyä päätetapahtumaa voidaan pitää sydän- ja verisuoniperäistä sairastuvuutta ja kuolleisuutta edustavana, ja se on muunnettu kyseiseksi käyttöaiheeksi monien CHMP:ssä käsiteltyjen lääkevalmisteiden (esim. statiinien) kohdalla.

Siinä vaiheessa, kun tutkimus tehtiin, beetasalpauksen oli yksinään tai diureetteihin yhdistettynä osoitettu vähentävän useiden sydän- ja verisuoniperäisten tapahtumien ilmaantuvuutta 15–45 prosenttia. LIFE-tutkimuksessa losartaanipohjaisen hoitostrategian havaittiin tuottavan lisähyötyä aivohalvauksen ehkäisemisessä, ja sen vaikutukset olivat samankaltaisia sydäninfarktin ja sydän- ja verisuoniperäisen kuolleisuuden osalta, mikä osoittaa, että losartaanilla on yleensä yhtä suotuisa vaikutus sydän- ja verisuoniperäiseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen kuin beetasalpauksella.

Atenololin suotuisa vaikutus sydän- ja verisuoniperäiseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen on sittemmin kyseenalaistettu. BMJ:ssä äskettäin julkaistussa katsauksessa todettiin, että etenkin atenololin aivohalvausta ehkäisevä vaikutus on muita verenpainelääkkeitä heikompi; RR on 1,26 (95 % CI: 1,15–1,38). Koska losartaanin on havaittu vähentävän aivohalvausriskiä 25 prosenttia atenololia enemmän, losartaanin aivohalvaukselta suojaavan vaikutuksen voidaan katsoa olevan samanlainen kuin muiden verenpainelääkkeiden.

Nyt ehdotettu käyttöaihe todettiin näin ollen hyväksyttäväksi CHMP:n täysistunnossa tehdyllä enemmistöpäätöksellä, ja se on muotoiltu seuraavasti: ”aivohalvausriskin väheneminen verenpainepotilailla, joilla on EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia”.

- Munuaisten suojaus tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla esiintyy proteinuriaa
CHMP piti tämän käyttöaiheen hyöty-riskisuhdetta positiivisena. Ehdotettu käyttöaihe perustuu RENAAL-tutkimuksen tuloksiin. Tutkimuksessa selvitettiin losartaanin vaikutusta tietyistä munuaisiin liittyvistä yksittäisistä tekijöistä yhdistettyyn ensisijaiseen päätetapahtumaan sekä kuolleisuuteen tyypin II diabetesta sairastavilla potilailla, joilla esiintyi proteinuriaa. Losartaanihoito pienensi ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 16,1 prosenttia plaseboon verrattuna päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuutena mitattuna. Myös seerumin kreatiniinipitoisuuden kaksinkertaistumisen ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan riski vähenivät merkittävästi losartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä. Tuloksia pidettiin kliinisesti merkittävänä tässä potilasryhmässä. Näin ollen CHMP ehdotti käyttöaiheelle uutta RENAAL-tutkimuksen inkluusiokriteerejä vastaavaa sanamuotoa ”Munuaistaudin hoito muun verenpainelääkityksen osana tyypin II diabetesta sairastavilla verenpainepotilailla, joilla esiintyy proteinuriaa > 0,5 g/vrk”.

- Sydämen vajaatoiminta (toissijaisena hoitolinjana tapauksissa, joissa ACE-estäjähoito on vasta-aiheista).

CHMP:n mielestä tämän käyttöaiheen hyöty-riskisuhdetta ei ollut osoitettu riittävän vankasti. Käyttöaihe perustui ensisijaisesti kliinisten ELITE I- ja II -kokeiden tuloksiin. CHMP katsoi, etteivät näistä kokeista saadut tiedot riittäneet osoittamaan väitettyä hyötyä. Vaikka ELITE I -tutkimus osoitti, että losartaani vähentää kaptopriilia tehokkaammin potilaiden riskiä kuolla sydämen vajaatoimintaan, ELITE II -tutkimuksessa ei vastaavaa eroa losartaanin ja kaptopriilin välillä pystytty vahvistamaan. Tutkimus ei myöskään tuottanut tietoa siitä, kuinka valmisteen tehoa voitaisiin parantaa suuremmilla (yli 50 mg) losartaaniannoksilla. Mikä tärkeää, nyt käynnissä olevasta toisesta tutkimuksesta (HEAAL), jossa vertaillaan 50 mg:n ja 150 mg:n losartaaniannoksia sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, voidaan saada olennaista uutta tietoa annostuksesta, ja siinä saatetaan tarkastella muitakin avoimia kysymyksiä, kuten kysymystä beetasalpaajien ja losartaanin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla saaduista negatiivisista tuloksista.

Täysistunnossa tekemänsä enemmistöpäätöksen nojalla CHMP suositteli toissijaiselle käyttöaiheelle seuraavaa sanamuotoa, jossa on huomioitu ELITE I ja II -tutkimuksista saadut tiedot: ”Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun hoito ACE-estäjillä on vasta-aiheista tai sitä ei yhteensopimattomuuden vuoksi voida käyttää. Jos potilaan sydämen vajaatoiminta on saatu hallintaan ACE-estäjien avulla, lääkitystä ei pidä vaihtaa losartaaniin. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktion tulee olla $\leq 40\%$ ja potilaiden tilan tulee olla vakaa kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidon aikana. Losartaanin ja beetasalpaajan yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta.”

Vasta-aiheet (Valmisteyhteenvedon kohta 4.3)

CHMP katsoi, että Cozaarin valmisteyhteenvedon on kaikissa jäsenvaltioissa sisällytettävä seuraavat vasta-aiheet: Raskaus ja imetys; Vaikea maksan vajaatoiminta; Angina pectoris; Sydäninfarkti; Aivoverisuonisairaus; Munuaisvaltimon ahtauma; Munuaissiirtopotilaat.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (Valmisteyhteenvedon kohta 4.4)

CHMP katsoi, että Cozaarin valmisteyhteenvedon on kaikissa jäsenvaltioissa sisällytettävä seuraavat varoitukset: Yliherkkyys; Angioedeema; Leikkaushoito; Anestesia; Hemodialyysi; Munuaissiirto; Mustaihoiset potilaat; Sydänlähän ahtauma.

Raskaus ja imetys

CHMP katsoi, että niitä valmisteyhteenvedon kohtia, joissa käsitellään valmisteen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana (kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6), on tarpeen muuttaa sisällyttämällä niihin lääkevalvontatyöryhmän (PhVWP) laatiman ACE-estäjiä ja angiotensiini II -reseptorien antagonistija (AIIRA) käsittelevän selvityksen tulokset sekä suositukset valmisteen käytöstä raskauden

ensimmäisen kolmanneksen aikana (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Raskaus ja imetys on määriteltävä vasta-aiheiseksi valmisteen käytölle, ja valmisteyhteenvedon kohtiin 4.3, 4.4 ja 4.6 sekä asianomaisiin pakkausselosteen kohtiin on lisättävä tätä koskeva maininta.

Losartaanin käyttö lapsilla ja nuorilla

30 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn aikana toimitettujen tietojen ja näiden pediatrien tietojen arvioinnista EU:n työnjakohankkeessa saatujen tulosten perusteella CHMP katsoi, että European Paediatric Worksharing Projectin yhteydessä tehty losartaania koskevat johtopäätökset on syytä sisällyttää valmisteyhteenvedon kohtiin 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2 sekä asianomaisiin pakkausselosteen kohtiin.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 ”Annostus ja antotapa” on lisätty seuraavat maininnat:

Lasten hypertensio

Losartaanin tehokkuudesta ja turvallisuudesta 6–16-vuotiaiden lasten ja nuorten hypertension hoidossa on vain vähän tietoja (ks. 5.1 Farmakodynamiikka). Yli kuukauden ikäisiä lapsia koskevia farmakokineettisiä tietoja on saatavilla rajoitetusti (ks. 5.2 ”Farmakokinetiikka”).

Suositeltu annos 20–50 kg painaville potilaille, jotka pystyvät nielemään tabletteja, on 25 mg kerran vuorokaudessa. Poikkeustapauksissa annostusta voidaan lisätä enintään 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Annos on sovitettava verenpaineasteen mukaan.

Yli 50 kg painaville potilaille suositellaan annokseksi 50 mg losartaania kerran vuorokaudessa. Poikkeustapauksissa annostusta voidaan lisätä enintään 100 mg:aan kerran vuorokaudessa. Yli 1,4 mg annoksia painokiloa kohti (tai 100 mg ylittäviä annoksia) vuorokaudessa ei ole tutkittu lapsipotilailla.

Losartaania ei suositella annettavaksi alle 6-vuotiaille lapsille, koska valmisteen käytöstä näiden potilaiden hoidossa on vain vähän kokemusta.

Sitä ei suositella lapsille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/min/1,73 m², koska sen käytöstä näille potilaille ei ole kokemusta (ks. myös kohta 4.4).

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

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet” on lisätty seuraava maininta:

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriintyminen

Potilailla, joilla on diureettien, suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttamaa hypovolemiaa ja/tai hyponatremiaa, voi esiintyä symptomaattista hypotensiota etenkin ensimmäisen annoksen ja annostuksen suurentamisen jälkeen. Potilaan hypovolemia ja/tai hyponatremia tulee korjata ennen Cozaarin antamista tai on käytettävä pienempää aloitusannosta. (ks. kohta 4.2). *Tämä varotoimi koskee myös lapsia.*

Maksan vajaatoiminta

Plasman losartaanipitoisuuden on farmakokineettisten tietojen perusteella todettu olevan merkitsevästi suurentunut maksakirroosipotilailla, joten maksan vajaatoimintapotilaille on syytä harkita tavallista pienempää annosta. Losartaanista ei ole hoitokokemuksia potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi losartaania ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Losartaania ei suositella myöskään lapsille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Losartaanin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estävän vaikutuksen seurauksena on ilmennyt muutoksia munuaistoiminnassa, mukaan lukien munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti potilailla, joiden

munuaisten toiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmästä, kuten sydämen vajaatoimintapotilailla ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ennen hoidon aloittamista). Kuten muidenkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä, veren virtsa-ainepitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista on ilmennyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä munuaistoiminnan muutokset saattavat korjautua, kun hoito lopetetaan. Losartaania on syytä käyttää harkiten, jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa.

Losartaania ei suositella lapsille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/min/1,73 m², koska sen käytöstä näille potilaille ei ole kokemusta (ks. kohta 4.2).

Losartaanihoidon aikana munuaisten toimintaa on syytä seurata säännöllisesti, koska se saattaa heikentyä. Näin on erityisesti silloin, kun losartaania annetaan potilaalle, jonka munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt muun tilan, esim. kuumeen tai dehydraation takia.

Losartaanin ja ACE-estäjien samanaikaisen käytön on osoitettu häiritsevän munuaisten toimintaa. Sen vuoksi niitä ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 ”Haittavaikutukset” on lisätty seuraava maininta:

Haittavaikutusprofiili näyttää lapsipotilailla olevan samankaltainen kuin aikuispotilailla. Tästä potilasryhmästä on saatavilla vain vähän tietoa.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 5.1 ”Farmakodynamiikka” on lisätty seuraava maininta:

Lasten hypertensio

Cozaarin antihypertensiivinen vaikutus todettiin kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 177 iältään 6–16-vuotiasta yli 20 kg painavaa hypertensiivistä lapsipotilasta, joiden glomerulusfiltraatio oli alle 30 ml/min/1,73 m². 20–50 kg painavat potilaat saivat 2,5, 25 tai 50 mg losartaania ja yli 50 kg painavat potilaat 5, 50 tai 100 mg losartaania kerran vuorokaudessa. Kolmen viikon kuluttua hoidon aloittamisesta kerran vuorokaudessa annettu losartaaniannos oli alentanut potilaiden verenpainetta kummassakin ryhmässä annoksen koon mukaan.

Annosvastetta oli nähtävissä yleisesti. Pienellä annoksella hoidetun ryhmän ja kesikokoisella annoksella hoidetun ryhmän välillä annoksen ja vasteen välinen suhde oli erittäin voimakas (jakso I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), mutta kesikokoisella annoksella hoidetun ryhmän ja suurella annoksella hoidetun ryhmän välillä hieman heikompi (jakso I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Alimmat tutkitut annokset (2,5 mg ja 5 mg), jotka vastasivat keskimäärin 0,07 mg:n annosta painokiloa kohti vuorokaudessa, eivät tehonneet hypertensioon yhtäpitävästi. Nämä tulokset vahvistuivat tutkimusjaksolla II, jolloin potilaat satunnaistettiin kolmen viikon hoidon jälkeen saamaan joko losartaania tai plaseboa. Verenpaineen nousun ero plaseboryhmään verrattuna oli suurin kesikokoisella annoksella hoidetussa ryhmässä (kesikokoinen annos: 6,70 mmHg vs. suuri annos: 5,38 mmHg). Diastolinen verenpaine nousi plaseboa saaneilla potilailla yhtä paljon kuin losartaanihoitoa pienimmällä annoksella jatkaneilla potilailla kaikissa ryhmissä, mikä edelleen viittaa siihen, että pienimmällä annoksella ei missään ryhmässä ollut merkittävää antihypertensiivistä vaikutusta.

Losartaanin pitkäaikaisia vaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole selvitetty. Myöskään lapsuudessa annetun antihypertensiivisen losartaanihoidon pitkän aikavälin vaikutusta sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähenemiseen ei ole osoitettu.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 5.2 ”Farmakokinetiikka” on lisätty seuraava maininta:

Farmakokinetiikka lapsipotilailla

Losartaanin farmakokinetiikkaa tutkittiin 50 hypertensiota sairastavalla lapsipotilaalla, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta 16 vuoteen. Potilaille annettiin noin 0,54–0,77 mg losartaania painokiloa kohti kerran vuorokaudessa (keskimääräinen annos).

Tulokset osoittivat, että losartaanista muodostui aktiivista metaboliittia kaikissa ikäryhmissä. Tulosten perusteella suun kautta annetun losartaanin farmakokineettiset muuttujat olivat vauvoilla ja pikkulapsilla, alle kouluikäisillä lapsilla, kouluikäisillä lapsilla ja nuorilla jokseenkin samanlaiset.

Metaboliitin farmakokineettiset muuttujat puolestaan vaihtelivat selvästi eri ikäryhmien välillä. Alle kouluikäisten lasten ja nuorten ryhmien välillä nämä vaihtelut olivat tilastollisesti merkittäviä. Vauvoilla/pikkulapsilla altistus oli verrattain korkea.

Pakkausselosteen kohtaan 2 ”Ennen kuin otat Cozaaria” on lisätty seuraava maininta:

Käyttö lapsilla ja nuorilla

<COZAARin> käyttöä lapsilla on tutkittu. Kysy lisätietoja lääkäriltäsi.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntopyyntö koski valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistamista,
 - myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu komitealle toimitetun aineiston ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella,
 - CHMP katsoi, että myyntilupaa voidaan yhdenmukaistaa seuraavien käyttöaiheiden osalta:
 - Essentiaalisen hypertension hoito
 - Munuaistaudin hoito muun verenpainelääkityksen osana tyypin II diabetesta sairastavilla verenpainepotilailla, joilla esiintyy proteinuriaa $> 0,5$ g/vrk
 - Aivohalvausriskin väheneminen verenpainepotilailla, joilla on EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia (ks. kohta 5.1, LIFE-tutkimus, rotu)
 - Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun hoito ACE-estäjillä on vasta-aiheista *etenkin yskän takia* tai kun sitä ei yhteensopimattomuuden vuoksi voida käyttää. Jos potilaan sydämen vajaatoiminta on saatu hallintaan ACE-estäjien avulla, lääkitystä ei pidä vaihtaa losartaaniin. Potilaiden vasemman kammion ejektiofraktion on oltava $\leq 40\%$ ja potilaiden tilan on oltava vakaa kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidon aikana.
 - Raskauden ja imetyksen tulisi olla vasta-aiheisia valmisteen käytölle, ja valmisteyhteenvedon kohtiin 4.3, 4.4 ja 4.6 sekä asianomaisiin pakkausselosteen kohtiin on lisättävä tätä koskeva maininta.
 - Valmisteyhteenvedon kohtiin 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2 sekä asianomaisiin pakkausselosteen kohtiin on lisättävä maininta losartaanin käytöstä lapsipotilailla.
- CHMP suosittelee muutosta Cozaaria ja sen liitännäisnimiä koskeville myyntiluvuille, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III (ks. liite I).

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar ja muut kauppanimet (ks. liite I) 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Cozaar ja muut kauppanimet (ks. liite I) 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Cozaar ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Cozaar ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

[täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Cozaar 12,5 mg tabletti sisältää 12,5 mg losartaania (kaliumsuolana).
Yksi Cozaar 25 mg tabletti sisältää 25 mg losartaania (kaliumsuolana).
Yksi Cozaar 50 mg tabletti sisältää 50 mg losartaania (kaliumsuolana).
Yksi Cozaar 100 mg tabletti sisältää 100 mg losartaania (kaliumsuolana).

Apuaine:

Yksi Cozaar 12,5 mg tabletti sisältää 25,5 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Cozaar 25 mg tabletti sisältää 12,75 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Cozaar 50 mg tabletti sisältää 25,5 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Cozaar 100 mg tabletti sisältää 51,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

[täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Cozaar 12,5 mg -tabletti

Sininen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toinen puoli on tasainen ja toisella puolella on merkintä 11.

Cozaar 25 mg -tabletti

Valkoinen, soikea, jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, jonka toinen puoli on tasainen ja toisella puolella on merkintä 951.

Cozaar 50 mg -tabletti

Valkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella on merkintä 952.

<Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.>

Cozaar 100 mg -tabletti

Valkoinen, pisanmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toinen puoli on tasainen ja toisella puolella on merkintä 960.

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalisen hypertension hoito.
- 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 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.
- 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

Losartaanitabletit niellään vesilasillisen kanssa.

Cozaar voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

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.

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

Lasten verenpainetauti

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

Jos potilas kykenee nielemään tabletteja, suositeltu annos on 25 mg kerran vuorokaudessa, kun potilaan paino on 20–50 kg. Annos voidaan poikkeustapauksissa suurentaa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Annos on sovitettava 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.

Losartaania ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, koska tämän potilasryhmän hoidosta on vähän tietoa.

Losartaania ei suositella lapsille, joiden glomerulusten suodatusnopeus on < 30 ml/min/1,73 m², koska tutkimustiedot puuttuvat (ks. myös kohta 4.4).

Losartaania ei suositella myöskään lapsille, joilla on maksan vajaatoimintaa.

Hypertensiiviset tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on proteinuriaa (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. Cozaaria 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

Cozaarin 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

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

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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 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 Cozaar-hoidon aloittamista tai hoito on aloitettava pienemmällä aloitusannoksella (ks. kohta 4.2). Tämä koskee myös 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 Cozaar-hoitoa kuin plaseboa saaneiden ryhmässä (ks. kohta 4.8 Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä - tutkimukset ja Kokemukset markkinoille tulon jälkeen - tutkimukset). Plasman kaliumpitoisuutta sekä kreatiniinipuhdistuma-arvoja on siksi seurattava tarkoin. 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 kreatiinipitoisuuden 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 glomerulussuodatusnopeus 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.

Munuaisen siirto

Munuaissiirteen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin. Losartaanitablettien 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).

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

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

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.

Raskaus

Losartaanin käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos losartaania käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei losartaanin käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, Cozaarin käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Muut varoitukset ja varotoimet

Kuten angiotensiinikonvertaasinestäjien 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 mustaihaisilla verenpainetauti sairastavilla potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet saattavat tehostaa losartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Muita verenpainetta alentavia lääkkeitä ovat mm. trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni, amifostiini. Näiden joko päävaikutuksenaan tai sivuvaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

Losartaani metaboloituu pääasiassa sytokromi-P450 (CYP) 2C9 -entsyymin välityksellä aktiiviseksi karboksyylihapometaabolitiksi. 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 antagonistia käytettäessä. Litiumin ja losartaanin yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta. Jos tämä yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta tulisi seurata yhteiskäytön aikana.

Kun angiotensiini II -reseptorin antagonistia annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (selektiivisten COX-2-entsyymien estäjien, tulehdusta estävinä 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 potilaalla 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 luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. 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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

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).

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilailla oli essentiaalinen hypertensio, hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia, krooninen sydämen vajaatoiminta ja/tai hypertensio ja tyypin 2 diabetes mellitus, johon liittyi munuaissairaus, yleisin haittatapahtuma oli heitehuimaus.

Hypertensio

Kontrolloiduissa kliinisissä hypertensiotutkimuksissa seuraavia haittatapahtumia raportoitiin losartaanin käytön yhteydessä:

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, kiertohuimaus

Melko harvinaiset: uneliaisuus, päänsärky, unihäiriöt

Sydän:

Melko harvinaiset: sydämentykytys, angina pectoris

Verisuonisto:

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

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinaiset: vatsakipu, ummetus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: voimattomuus, väsymys, turvotus

Hypertensio ja vasemman kammion hypertrofia

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin hypertensiivisille potilaille, 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, sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa raportoitiin seuraavia haittatapahtumia:

Hermosto:

melko harvinaiset: heitehuimaus, päänsärky

harvinaiset: tuntoharhat

Sydän:

harvinaiset: pyörtyminen, eteisvärinä, aivohalvaus

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

Hypertensio ja tyypin 2 diabetes munuaistaudin yhteydessä

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille, joilla oli proteinuriaa (RENAAL-tutkimus, ks. kohta 5.1), yleisimmät losartaanihoidon aikana raportoidut hoitoon liittyneet haittatapahtumat 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 imukudos:

tuntematon: anemia

Sydän:

tuntematon: pyörtyminen, sydämentykytykset

Verisuonisto:

tuntematon: ortostaattinen hypotensio

Ruoansulatuselimistö:

tuntematon: ripuli

Luusto, lihakset ja sidekudos:

tuntematon: selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet:

tuntematon: virtsatieinfektiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

tuntematon: flunssan kaltaiset oireet

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 kudokset:
tuntematon: nokkosihottuma, kutina, ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos:
tuntematon: lihassärky, nivelsärky

Munuaiset:
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).

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. 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) (ks. kohta 4.4, Elektrolyyttihäiriöt).

Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu veren virtsa-ainepitoisuuden, seerumin kreatiniinipitoisuuden ja seerumin kaliumpitoisuuden nousua.

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

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet
Yliannostuksesta ihmisille ei ole toistaiseksi kokemuksia. 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 verenkiertojärjestelmän vakauttaminen. Jos lääke on otettu suun kautta, on annettava riittävä annos aktiivihäiriöitä. 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 -reseptorin antagonistit, ATC-koodi: C09CA01.

5.1 Farmakodynamiikka

Losartaani on suun kautta otettava, synteettinen angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT₁) antagonististi. 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 karboksyyliliappometaboliitti, E-3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä angiotensiini II:n vaikutuksia, sen lähteestä tai synteeseireitistä 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 entsyymien, ACE:n (kininaasi II:n), toimintaa. Bradykiniinivälitteisten haitallisten vaikutusten voimistumista ei siis esiinny.

Losartaania käytettäessä reniinineritystä 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 vuorokausirytmä 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-vuotiaasta 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, ACE:n estäjiä lukuun ottamatta, 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

Cozaarin verenpainetta alentava teho osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 177 hypertensiivistä 6–16 vuotiasta lapsipotilasta. Potilaiden paino oli yli 20 kg ja glomerulusten 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 mmHg vs. -11.65 mmHg), mutta ryhmien välinen ero pieneni, kun verrattiin keskisuuria annoksia ja suurinta annosta saaneita ryhmiä (jakso I: -11.65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Pienimmillä tutkituilla annoksilla, 2,5 mg ja 5 mg, jotka vastaavat keskimääräistä vuorokausiannosta 0,07 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.

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, plasmaan 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

Yksi tabletti sisältää seuraavia apuaineita:

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

Cozaar 12,5 mg:n, 25 mg:n, 50 mg:n ja 100 mg:n tabletit sisältävät kaliumia seuraavina määrinä:
12,5 mg: 1,06 mg (0,027 mmol), 25 mg: 2,12 mg (0,054 mmol), 50 mg: 4,24 mg (0,108 mmol) ja
100 mg: 8,48 mg (0,216 mmol).

Cozaar 12,5 mg:n tabletit saattavat sisältää myös karnaubavahaa (E903), titaanidioksidia (E171), indigokarmiinialumiinilakkaa (E132).

Cozaar 25 mg:n tabletit saattavat sisältää myös karnaubavahaa (E903), titaanidioksidia (E171).

Cozaar 50 mg:n tabletit saattavat sisältää myös karnaubavahaa (E903), titaanidioksidia (E171).

Cozaar 100 mg:n tabletit saattavat sisältää myös karnaubavahaa (E903), titaanidioksidia (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, jossa alumiinifoliokansi: 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 tai 500 tabletin pakkaukset. HDPE-purkit: 100 tablettia. Saatavana on myös 35 tabletin PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (21 kpl 12,5 mg:n tabletteja ja 14 kpl 50 mg:n tabletteja) tai 28 tabletin PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (21 kpl 12,5 mg:n tabletteja ja 7 kpl 50 mg:n tabletteja annoksen sovittamista varten.

Cozaar 25 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 7 tai 28 tabletin pakkaukset.

Cozaar 50 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 tai 500 tabletin pakkaukset. HDPE-purkit: 100 tai 300 tablettia. PVC/alumiinifolio/nylon-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 10, 14 ja 28 tabletin pakkaukset. Saatavana on myös 35 tabletin PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (21 kpl 12,5 mg:n tabletteja ja 14 kpl 50 mg:n tabletteja) tai 28 tabletin PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (21 kpl 12,5 mg:n tabletteja ja 7 kpl 50 mg:n tabletteja) annoksen sovittamista varten.

Cozaar 100 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

8. MYYNTELUVAN NUMEROT

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{PP/KK/VVVV}> <{PP kuukausi VVVV}>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia

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

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Folio - Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**Ulkopakkaus - Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin etiketti - Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

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
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

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

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Folio - Cozaar 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia

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

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Folio - Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 tai 300 kalvopäällysteistä tablettia

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
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin etiketti - Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 tai 300 kalvopäällysteistä tablettia

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
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

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

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Folio - Cozaar 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

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
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin etiketti - Cozaar 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

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
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar 12,5 mg ja 50 mg kalvopäällysteiset tabletit (aloituspakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg losartaanikaliumia.
Yksi Cozaar 50 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 päivän aloituspakkaus

Yksi pakkaus sisältää yhteensä 35 tablettia:

21 kalvopäällysteistä 12,5 mg:n tablettia ja 14 kalvopäällysteistä 50 mg:n tablettia.

Yksi pakkaus sisältää yhteensä 28 tablettia:

21 kalvopäällysteistä 12,5 mg:n tablettia ja 7 kalvopäällysteistä 50 mg:n tablettia.

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

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kolmiosainen pakkaus****Läpipainopakkaus - Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit****Läpipainopakkaus - Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cozaar 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Cozaar 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA**VIKKO 1**

(päivät 1–7)

1 tabletti = 12,5 mg vuorokaudessa

Käytä tämä läpipainolevy ensimmäiseksi

VIKKO 2

(päivät 8–14)

2 tablettiä = 25 mg kerran vuorokaudessa

VIKKO 3

(päivät 15–21)

1 tabletti = 50 mg vuorokaudessa

VIKKO 4

(päivät 22–28)

1 tabletti = 50 mg vuorokaudessa

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Cozaar kalvopäällysteiset tabletit losartaanikalium

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Cozaar on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Cozaaria
3. Miten Cozaaria otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cozaar-tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ Cozaar ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Losartaani 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
- suojaamaan munuaisia potilaille, joilla on tyypin 2 (aikuistyyppin) diabetes ja verenpainetauti sekä laboratoriotuloksien osoittama 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, lääkitystä 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 Cozaaria

- jos olet allerginen (yliherkkä) losartaanille tai Cozaarin jollekin muulle aineelle
- jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta
- jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta Raskaus ja imetys).
- jos imetät.

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 nesteenoistolaäkkeitä (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 munuaissiirteet
- 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 lääkärillesi tai apteekkiin, 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 lääkeryhmiiin kuuluvat lääkkeet saattavat alentaa laskea verenpainettasi: trisykliset masennuslääkkeet, psykykenlääkkeet, baklofeeni, amifostiini
- kaliumia varastoivia lääkevalmisteita tai lääkevalmisteita, jotka saattavat suurentaa kaliumarvoja (esim. kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolankorvikkeet tai kaliumia säästävät lääkkeet, kuten tietyt nesteenoistolaäkkeet 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 ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Raskaus ja imetys

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

alkua.

Et saa käyttää losartaanitabletteja, jos imetät.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Lapset ja nuoret

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääkkeen vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

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. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN Cozaaria OTETAAN

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

Potilaat, joilla on korkea verenpaine

Hoido aloitetaan tavallisesti 50 mg:n losartaaniannoksella (yksi Cozaar 50 mg -tabletti) kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 3–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Joidenkin potilaiden annosta voidaan suurentaa myöhemmin 100 mg:aan losartaania (kaksi Cozaar 50 mg -tablettia) kerran vuorokaudessa.

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

Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja tyypin 2 diabetes

Hoido aloitetaan tavallisesti 50 mg:n losartaaniannoksella (yksi Cozaar 50 mg -tabletti) kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa myöhemmin 100 mg:aan losartaania (kaksi Cozaar 50 mg -tablettia) kerran vuorokaudessa verenpaineessa esiintyvän vasteen mukaan.

Losartaanitabletteja 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, glitasonit ja glukosidaasin estäjien) kanssa.

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

Hoido aloitetaan tavallisesti 12,5 mg:n losartaaniannoksella (yksi Cozaar 12,5 mg -tabletti) 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 (yksi Cozaar 50 mg -tabletti) kerran vuorokaudessa.

Sydämen vajaatoiminnan hoidossa losartaani yhdistetään yleensä nesteenpoistolääkkeeseen (munuaistes kautta kulkevan nesteen määrää lisäävä lääke) ja/tai digitaaliseen (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 Cozaaria).

Antotapa

Tabletti niellään vesilasillisen kanssa. Pyri ottamaan tabletit joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Cozaar-tablettien ottamista niin kauan, kunnes lääkäri antaa toisenlaiset ohjeet.

Jos otat enemmän Cozaar-tabletteja kuin Sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia tai jos lapsi nielee tabletteja, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Yliannostuksen oireita ovat alhainen verenpaine, sydämen sykkeen nopeatuminen tai mahdollisesti sykkeen hidastuminen.

Jos unohdat ottaa Cozaar-tabletit

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

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

Jos sinulla esiintyy jokin seuraavista, lopeta losartaanitablettien 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 haittavaikutus. Sitä esiintyy useammin kuin yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta, mutta harvemmin kuin yhdellä potilaalla tuhannesta. Saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa tai sairaalahoitoa.

Lääkkeiden haittavaikutukset luokitellaan seuraavasti:

hyvin yleinen:	esiintyy yli yhdellä potilaalla kymmenestä
yleinen:	esiintyy vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja enintään yhdellä kymmenestä
melko harvinainen:	esiintyy vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja enintään yhdellä sadasta
harvinainen:	esiintyy vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta ja enintään yhdellä tuhannesta
hyvin harvinainen:	esiintyy alle yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta
tuntematon:	(saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia 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 nesteenpoistolääkeannoksia 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 (parestesiät)
- 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 virtsatieinfektiot.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. Cozaar-TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä Cozaar alkuperäispakkauksessa.

Älä avaa läpipainopakkausta ennen kuin olet valmis ottamaan lääkkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Cozaar sisältää

Vaikuttava aine on losartaanikalium.

Yksi Cozaar 12,5 mg tabletti sisältää 12,5 mg losartaanikaliumia.

Yksi Cozaar 25 mg tabletti sisältää 25 mg losartaanikaliumia.

Yksi Cozaar 50 mg tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia.

Yksi Cozaar 100 mg tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia.

Muut aineet ovat:

mikrokiteinen selluloosa (E460), laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, magnesiumstearaatti (E572), hydroksipropyyliselluloosa (E463), hypromelloosi (E464).

Cozaar 12,5 mg:n, 25 mg:n, 50 mg:n ja 100 mg:n tabletit sisältävät kaliumia seuraavina määrinä:
12,5 mg: 1,06 mg (0,027 mmol), 25 mg: 2,12 mg (0,054 mmol), 50 mg: 4,24 mg (0,108 mmol) ja 100 mg: 8,48 mg (0,216 mmol).

Cozaar 12,5 mg:n tabletit saattavat sisältää myös karnaubavahaa (E903), titaanidioksidia (E171), indigokarmiinalumiinilakkaa (E132).

Cozaar 25 mg:n tabletit saattavat sisältää myös karnaubavahaa (E903), titaanidioksidia (E171).

Cozaar 50 mg:n tabletit saattavat sisältää myös karnaubavahaa (E903), titaanidioksidia (E171).

Cozaar 100 mg:n tabletit saattavat sisältää myös karnaubavahaa (E903), titaanidioksidia (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Cozaar on jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, joka sisältää 12,5 mg losartaanikaliumia.

Cozaar on jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, joka sisältää 25 mg losartaanikaliumia.

Cozaar on jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, joka sisältää 50 mg losartaanikaliumia.

Cozaar on jakourteeton kalvopäällysteinen tabletti, joka sisältää 100 mg losartaanikaliumia.

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, jossa alumiinifoliokansi: 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 tai 500 tabletin pakkaukset. HDPE-purkit: 100 tablettia. Saatavana on myös 35 tabletin PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (21 kpl 12,5 mg:n tabletteja ja 14 kpl 50 mg:n tabletteja) tai 28 tabletin PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (21 kpl 12,5 mg:n tabletteja ja 7 kpl 50 mg:n tabletteja annoksen sovittamista varten.

Cozaar 25 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 7 tai 28 tabletin pakkaukset.

Cozaar 50 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 tai 500 tabletin pakkaukset. HDPE-purkit: 100 tai 300 tablettia. PVC/alumiinifolio/nylon-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 10, 14 ja 28 tabletin pakkaukset. Saatavana on myös 35 tabletin PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (21 kpl 12,5 mg:n tabletteja ja 14 kpl 50 mg:n tabletteja) tai 28 tabletin PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus (21 kpl 12,5 mg:n tabletteja ja 7 kpl 50 mg:n tabletteja) annoksen sovittamista varten.

Cozaar 100 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, jossa alumiinifoliokansi: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

[täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Kauppanimi</u>
Alankomaat	Cozaar 50
Alankomaat	Cozaar 100
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
Bulgaria	Cozaar
Espanja	Cozaar 12,5 mg Inicio
Espanja	Cozaar 50 mg
Espanja	Cozaar 100 mg
Irlanti	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Irlanti	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Irlanti	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets
Islanti	Cozaar
Iso-Britannia	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS
Iso-Britannia	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS
Iso-Britannia	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS
Italia	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Italia	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italia	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film

Italia	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film
Italia	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film
Italia	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film
Itävalta	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten
Itävalta	Cosaar 50 mg - Filmdabletten
Itävalta	Cosaar 100 mg - Filmdabletten
Kreikka	COZAAR
Kypros	COZAAR
Latvia	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Latvia	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Liettua	Cozaar (Losartan)
Luxemburg	COZAAR 100 mg
Luxemburg	COZAAR 50 MG
Luxemburg	COZAAR 12,5 mg
Luxemburg	COZAAR CARDIO START
Luxemburg	LOORTAN 100 mg
Luxemburg	LOORTAN 50 mg
Luxemburg	LOORTAN 12,50 mg
Luxemburg	LOORTAN CARDIO START
Malta	"Cozaar 100 mg"
Malta	pilloli miksiija b'rita
	"Cozaar 50 mg"
	pilloli miksiija b'rita
Norja	Cozaar
Portugali	COZAAR
Portugali	COZAAR 100 mg
Portugali	COZAAR IC
Portugali	COZAAR IC – Titulação
Portugali	LORTAAN IC
Portugali	LORTAAN IC- Titulação
Portugali	LORTAAN
Portugali	LORTAAN 100mg
Puola	COZAAR
Ranska	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Ranska	Cozaar 50 mg scored coated tablets
Romania	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg
Ruotsi	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Ruotsi	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Ruotsi	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Ruotsi	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
Saksa	CARDOPAL START 12,5 mg Filmdabletten
Saksa	LORZAAR 100 mg Filmdabletten
Saksa	LORZAAR 50 mg Filmdabletten
Saksa	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmdabletten
Saksa	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmdabletten
Saksa	LORZAAR START 12,5 mg Filmdabletten
Saksa	PINZAAR 100 mg Filmdabletten
Saksa	PINZAAR 50 mg Filmdabletten

Saksa	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten
Slovenia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Slovenia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Slovenia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Suomi	Cozaar
Tanska	Cozaar, Cozaar Startpakke
Unkari	Cozaar
Viro	Cozaar, Cozaar 12,5 mg

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}