

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET (DE)
GENEESMIDDEL(LEN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
		Losartan potassium				
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wenen, Oostenrijk	Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wenen, Oostenrijk	Cosaar 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wenen, Oostenrijk	Cosaar 100 mg - Filmtabletten	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
België	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
België	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 50 mg	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
België	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
België	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
België	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
België	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
België	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

België	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Bulgarije	Merck Sharp & Dohme Bulgarije EODD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgarije	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	COZAAR	50MG	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	COZAAR	100MG	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Tsjechië	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Nederland	COZAAR 12,5mg	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Tsjechië	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39,2003 PC, Haarlem, Nederland	COZAAR 50mg	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Tsjechië	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39,2003 PC, Haarlem, Nederland	COZAAR 100mg	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	Cozaar	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	Cozaar	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Nederland	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	100mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	50mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nederland	Cozaar	12.5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nederland	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nederland	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nederland	Cozaar	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parijs Cedex 08, Frankrijk	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parijs Cedex 08, Frankrijk	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Omhulde tablet met breukgleuf	Oraal gebruik	N/A
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Duitsland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Duitsland	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griekenland	COZAAR	12.5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griekenland	COZAAR	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griekenland	COZAAR	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Hongarije	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Boedapest, Hongarije	Cozaar	12,5 mg	Tabletten, filmomhuld	Oraal gebruik	N/A
Hongarije	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Boedapest, Hongarije	Cozaar	50 mg	Tabletten, filmomhuld	Oraal gebruik	N/A
Hongarije	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Boedapest, Hongarije	Cozaar	100 mg	Tabletten, filmomhuld	Oraal gebruik	N/A
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR	50 mg 50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR	100 mg 100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR	12.5 mg 12.5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbri 6, 00191 Rome, Italië	LORTAAN 50 comprese rivestite con film	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	LORTAAN 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	LORTAAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Italië	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	NEO-LOTAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Italië	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Italië	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	NEO-LOTAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Italië	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italië	LOSAPREX 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Italië	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italië	LOSAPREX 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Italië	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italië	LOSAPREX 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	Cozaar 50 mg film-coated tablets	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Litouwen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litouwen	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Litouwen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litouwen	Cozaar (Losartan)	50 mg	filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Litouwen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litouwen	Cozaar (Losartan)	100 mg	filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 50 mg	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 BrusselBelgië	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Nederland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 50	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Nederland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 100	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłódna 51 00-867 Warsaw, Polen	COZAAR	12.5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłódna 51 00-867 Warsaw, Polen	COZAAR	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłódna 51 00-867 Warsaw, Polen	COZAAR	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC	12.5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC – Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Roemenië	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Roemenië	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Slowakije	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Nederland	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Slowakije	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Nederland	COZAAR 50 mg	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Slowakije	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Nederland	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Slovenië	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenië	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Slovenië	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenië	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Slovenië	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenië	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Spanje	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanje	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Spanje	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanje	Cozaar 50 mg	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Spanje	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanje	Cozaar 100 mg	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR 50 mg FILM-COATED TABLETS	50MG	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
IJsland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
IJsland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
IJsland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	12,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A

Noorwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	100 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	N/A
-----------	---	--------	--------	--------------------------	---------------	-----

BIJLAGE II

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar en verwante merknamen (zie Bijlage I) 2,5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor orale suspensie.
[Zie Bijlage I – Nationaal in te vullen]

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet met poeder voor orale suspensie levert 500 mg kaliumlosartan. Na reconstitutie bevat de suspensie per ml 2,5 mg kaliumlosartan.

Eén flesje gereconstitueerde suspensie (200 ml) bevat 500 mg kaliumlosartan.

Hulpstof:

De suspensie bevat per ml 0,296 mg methylhydroxybenzoaat, 0,041 mg propylhydroxybenzoaat, 50,6 mg sorbitol en 1,275 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor orale suspensie.

Wit tot gebroken wit poeder.

Het oplosmiddel is een troebele, kleurloze vloeistof.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen, en bij kinderen en adolescenten van 6-16 jaar oud.
- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2-diabetes mellitus met proteïnurie $\geq 0,5$ g/dag als onderdeel van een antihypertensieve behandeling.
- Behandeling van chronisch hartfalen (bij patiënten ≥ 60 jaar), als behandeling met angiotensine conversie-enzym (ACE)-remmers op grond van een onverenigbaarheid, *met name hoest*, of contra-indicatie ongeschikt wordt geacht. Patiënten met hartfalen die met een ACE-remmer gestabiliseerd zijn, moeten niet naar losartan worden overgezet. De patiënten moeten een linkerventriek ejectiefractie ≤ 40 % hebben en hun chronisch hartfalen moet door de behandeling gestabiliseerd worden.
- Vermindering van het risico op beroerte bij volwassen hypertensieve patiënten met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (zie rubriek 5.1: LIFE-studie, ras).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hypertensie

De gebruikelijke aanvangs- en onderhoudsdosering is voor de meeste patiënten 50 mg 1 dd. Het maximale bloeddrukverlagende effect wordt 3 tot 6 weken na aanvang van de therapie bereikt. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij verhoging van de dosis naar 100 mg 1 dd ('s morgens). Losartan kan worden toegediend met andere antihypertensiva, met name diuretica (bv. hydrochloorthiazide).

Hypertensie bij kinderen

Gebruik bij kinderen en adolescenten (6-16 jaar):

Er zijn beperkte gegevens over de effectiviteit en veiligheid van losartan bij kinderen en adolescenten van 6 - 16 jaar oud voor de behandeling van hypertensie (zie rubriek 5.1). Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar bij hypertensieve kinderen ouder dan 1 maand (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten die tussen de 20 en 50 kg wegen is de aanbevolen dosering 0,7 mg/kg 1 dd (tot een maximum van 25 mg; in uitzonderlijke gevallen dat doeldoses boven 25 mg nodig zijn is de maximumdosis 50 mg). De dosering moet op geleide van de bloeddrukreactie worden aangepast.

Bij patiënten die meer wegen dan 50 kg is de gebruikelijke dosis 50 mg 1 dd. In uitzonderlijke gevallen kan de dosis worden aangepast tot een maximum van 100 mg 1 dd. Dagelijkse doseringen boven 1,4 mg/kg (of boven 100 mg) zijn bij kinderen niet onderzocht.

Voor patiënten die geen tabletten kunnen slikken, is deze formulering ook beschikbaar.

Kinderen

Losartan wordt niet aanbevolen: voor gebruik bij kinderen onder de 6 jaar oud, omdat er onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze patiëntengroep is.

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, omdat hier geen gegevens over zijn (zie ook rubriek 4.4).

Losartan wordt ook niet aanbevolen bij kinderen met een leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.4).

Hypertensieve type 2-diabetici met proteïnurie $\geq 0,5 \text{ g/dag}$

De gebruikelijke aanvangsdosering is 50 mg 1 dd. Vanaf een maand na instelling van de therapie kan de dosis op geleide van de bloeddrukreactie worden verhoogd naar 100 mg 1 dd. Losartan kan met andere antihypertensiva worden toegediend (bijvoorbeeld diuretica, calciumantagonisten, alfa- of bètablokkers, en centraal werkende middelen) en ook met insuline en andere veel gebruikte hypoglycemica (bv. sulfonylureumderivaten, glitazonen en glucosidaseremmers).

Hartfalen

De gebruikelijke aanvangsdosis van Losartan bij patiënten met hartfalen is 12,5 mg 1 dd. De dosis moet in het algemeen met wekelijkse intervallen worden getitreerd (d.w.z. 12,5 mg/dag, 25 mg/dag, 50 mg/dag) naar de gebruikelijke onderhoudsdosis van 50 mg 1 dd, voorzover de patiënt dat verdraagt.

Vermindering van het risico op beroerte bij hypertensiepatiënten met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie

De gebruikelijke aanvangsdosering is 50 mg losartan 1 dd. Op geleide van de bloeddrukreactie dient een lage dosis hydrochloorthiazide te worden toegevoegd en/of dient de dosis losartan tot 100 mg 1 dd te worden verhoogd.

Speciale populaties

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie

Voor patiënten met intravasculaire volumedepletie (bijvoorbeeld zij die met hoge doses diuretica worden behandeld) moet een aanvangsdosis van 25 mg 1 dd worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis en bij hemodialysepatiënten hoeft de aanvangsdosis niet te worden aangepast.

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een voorgeschiedenis van een leverfunctiestoornis moet een lagere dosering worden overwogen. Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom is losartan gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Gebruik bij ouderen

Alhoewel bij patiënten ouder dan 75 jaar moet worden overwogen de behandeling met 25 mg in te stellen, is dosisaanpassing voor ouderen meestal niet nodig.

Toediening van de orale suspensie

Schud het gesloten flesje losartan orale suspensie goed voor gebruik. Druk de zuiger van de spuit zo ver mogelijk in. Doe de spuit in de fleshalsadapter tot fles en adapter stevig op elkaar zitten. Houd het geheel, spuit, adapter en fles, ondersteboven. Trek de zuiger uit om het geneesmiddel in de spuit op te trekken. Zet het geheel weer rechtop. Haal de spuit eraf en dien de medicatie toe. Doe de originele dop weer op de fles.

Losartan kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Voor reconstitutie, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubrieken 4.4 en 6.1).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Gebruik tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Angio-oedeem. Patiënten bij wie in het verleden angio-oedeem is opgetreden (zwellings van het gezicht, lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8)

Hypotensie en gestoorde elektrolyten/vochthuishouding

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis en bij verhoging van de dosis, kan optreden bij patiënten bij wie sprake is van volume- en/of natriumdepletie door krachtige diuretische therapie, zoutbeperkt dieet, diarree of braken. Deze situatie moet voor toediening van losartan worden

gecorrigeerd, of er moet een lagere aanvangsdosis worden toegepast (zie rubriek 4.2). Dit geldt ook voor kinderen van 6-16 jaar oud.

Gestoorde elektrolytenhuishouding

Een gestoorde elektrolytenhuishouding komt vaak voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met of zonder diabetes, en moet behandeld worden. In een klinische studie bij type 2-diabetici met nefropathie was de incidentie van hyperkaliëmie in de groep behandeld met losartan hoger dan in de placebogroep (zie rubriek 4.8). Daarom moeten de plasmaconcentraties van het kalium en de creatinineklaringwaarden zorgvuldig worden gecontroleerd. Vooral patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik van losartan en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en zoutvervangers met kalium wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis in het verleden moet een lagere dosis worden overwogen; dit omdat uit farmacokinetische gegevens blijkt dat bij patiënten met cirrose de plasmaconcentratie van losartan significant verhoogd is. Er is geen therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom moet losartan niet aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis worden toegediend (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Losartan wordt ook niet aanbevolen bij kinderen met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensinesysteem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie gemeld (met name bij patiënten bij wie de nierfunctie afhangt van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, zoals die met ernstige hartinsufficiëntie of eerder bestaande nierdysfunctie). Net als met andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden zijn er ook verhogingen in het bloedureum en serumcreatinine gemeld bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één enkele nier; deze veranderingen in nierfunctie kunnen bij stopzetting van de behandeling reversibel zijn. Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één enkele nier moet losartan met voorzichtigheid worden toegepast.

Gebruik bij kinderen met een nierfunctiestoornis

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, omdat hier geen gegevens over zijn (zie rubriek 4.2).

De nierfunctie moet tijdens behandeling met losartan regelmatig gecontroleerd worden, omdat deze kan verslechteren. Dit geldt met name als losartan wordt gegeven in situaties dat ook andere aandoeningen (koorts, dehydratie) aanwezig zijn die de nierfunctie kunnen verminderen.

Gelijktijdig gebruik van losartan met ACE-remmers blijkt de nierfunctie te verslechteren. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Niertransplantatie

Er is geen ervaring bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Primaire hyperaldosteronisme

Patiënten met primaire hyperaldosteronisme reageren over het algemeen niet op antihypertensieve geneesmiddelen die via remming van het renine-angiotensinesysteem werken. Daarom wordt het gebruik van losartan niet aanbevolen.

Coronaire hartziekten en cerebrovasculaire ziekte

Zoals met alle antihypertensieve geneesmiddelen kan overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekte resulteren in een myocardinfarct of een beroerte.

Hartfalen

Bij patiënten met hartfalen, met of zonder nierfunctiestoornis, is er – net als met andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken – een risico op ernstige arteriële hypotensie en (vaak acute) nierfunctiestoornis.

Er is onvoldoende therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met hartfalen en een gelijktijdig bestaande ernstige nierfunctiestoornis, bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV) en bij patiënten met hartfalen en symptomatische levensbedreigende hartritmestoornissen. Daarom moet losartan bij deze patiëntengroepen voorzichtig worden toegepast. De combinatie van losartan en een bètablokker moet voorzichtig worden toegepast (zie rubriek 5.1).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere vasodilatoren moet in het bijzonder voorzichtigheid worden betracht bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Zwangerschap

Het gebruik van losartan mag niet tijdens de zwangerschap worden gestart. Tenzij voortzetting van de behandeling met losartan essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden andere bloeddrukverlagende therapie krijgen die tijdens de zwangerschap bewezen veilig is. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met losartan direct worden gestopt en indien nodig moet alternatieve therapie worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Andere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:

Zoals is waargenomen met angiotensineconversie-enzymremmers, verlagen losartan en de andere angiotensine II-antagonisten de bloeddruk bij negroïde mensen kennelijk minder effectief dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

Galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie, glucose-galactosemalabsorptie

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

Sorbitol/fructose-intolerantie

Het oplosmiddel bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen door fructose-intolerantie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

Methylhydroxybenzoaat en propylhydroxybenzoaat

Kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk later).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antihypertensiva kunnen de bloeddrukverlagende werking van losartan versterken. Gelijktijdig gebruik met andere middelen die hypotensie als bijwerking kunnen veroorzaken (zoals tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen, en amifostine) kunnen het risico op hypotensie vergroten.

Losartan wordt voornamelijk door cytochroom-P450 (CYP) 2C9 omgezet in de actieve carboxylzuurmetaboliet. In een klinisch onderzoek bleek dat fluconazol (remmer van CYP2C9) de blootstelling aan de actieve metaboliet met ongeveer 50 % verlaagt. Het bleek dat gelijktijdige behandeling van losartan en rifampicine (inductor van metaboliserende enzymen) de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet met 40 % verlaagt. De klinische relevantie van dat effect is onbekend. Er werd geen verschil in blootstelling vastgesteld bij gelijktijdige behandeling met fluvastatine (zwakke remmer van CYP2C9).

Net als met andere geneesmiddelen die angiotensine II of zijn effecten remmen, kan het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die kalium vasthouden (kaliumsparende diuretica: amiloride, triamteren, spironolacton) of die het kalium kunnen verhogen (bv. heparine), kaliumsupplementen of

zoutvervangers die kalium bevatten, leiden tot een verhoogd serumkalium. Co-medicatie wordt niet aanbevolen.

Bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentratie en toxiciteit gemeld. Er zijn ook zeldzame gevallen gemeld met angiotensine II-receptorantagonisten. Gelijktijdige toediening van lithium en losartan moet voorzichtig worden ingesteld. Als deze combinatie noodzakelijk blijkt, wordt controle van het serumlithium tijdens het gelijktijdige gebruik aanbevolen.

Als angiotensine II-antagonisten gelijktijdig met NSAIDs (te weten selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en niet-selectieve NSAIDs) worden toegediend, kan het bloeddrukverlagende effect worden afgezwakt. Gelijktijdig gebruik van angiotensine II-antagonisten of diuretica en NSAIDs kan leiden tot een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen en verhoging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een eerder bestaande nierfunctiestoornis. De combinatie moet met voorzichtigheid gegeven worden, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het controleren van de nierfunctie bij het begin van het gelijktijdig gebruik en periodiek daarna, moet overwogen worden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gebruik van losartan wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Gebruik van losartan is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen eenduidige epidemiologische gegevens over het risico op teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een geringe verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met Angiotensine II-receptorremmers (AIIRAs) kan er voor deze geneesmiddelenklasse een soortgelijk risico bestaan. Tenzij voortzetting van therapie met AIIRAs essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden overgezet worden naar alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik bij de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met losartan direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan losartan tijdens het tweede en derde trimester bij mensen fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaken (zie ook rubriek 5.3). Mocht er tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan losartan hebben plaatsgevonden, wordt echo-onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder losartan heeft gebruikt moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Het is onbekend of losartan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten wordt losartan wel in de moedermelk uitgescheiden. Vanwege de kans op bijwerkingen voor het kind dat borstvoeding krijgt, is losartan tijdens de borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking op de effecten naar de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar als men moet autorijden of machines bedienen, moet bedacht worden dat duizeligheid of slaperigheid soms tijdens bloeddrukverlagende therapie kunnen optreden, vooral na instelling van de behandeling of als de dosis is verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

Losartan is in klinisch onderzoek als volgt bestudeerd:

- In gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 3300 volwassen patiënten van 18 jaar of ouder met essentiële hypertensie
- In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met linkerventrikelhypertrofie
- In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij ongeveer 3900 patiënten van 20 jaar of ouder met chronisch hartfalen
- In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 1513 type 2-diabetici van 31 jaar of ouder met proteïnurie
- In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 177 hypertensieve kinderen van 6-16 jaar

In deze klinische studies was de meest voorkomende bijwerking duizeligheid.

De frequentie van de hieronder genoemde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Hypertensie

In gecontroleerd klinisch onderzoek bij ongeveer 3300 volwassen patiënten van 18 jaar of ouder naar essentiële hypertensie met losartan werden de volgende bijwerkingen gemeld:

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, vertigo

Soms: slaperigheid, hoofdpijn, slaapstoornissen

Hartaandoeningen:

Soms: palpities, angina pectoris

Bloedvataandoeningen:

Soms: symptomatische hypotensie (vooral bij patiënten met intravasculaire volumedepletie, bv. patiënten met ernstig hartfalen of onder behandeling met hoge doses diuretica), dosisafhankelijke orthostatische effecten, uitslag.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Soms: buikpijn, obstipatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: asthenie, vermoeidheid, oedeem

Onderzoeken:

In gecontroleerd klinisch onderzoek hielden klinisch belangrijke veranderingen in de standaard laboratoriumparameters zelden verband met toediening van tabletten losartan. Verhogingen van het ALT traden zelden op en verdwenen meestal na stopzetting van de therapie. Hyperkaliëmie (serumkalium $> 5,5$ mmol/l) trad in klinisch onderzoek naar hypertensie bij 1,5 % van de patiënten op.

Hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met linkerventrikelhypertrofie werden de volgende bijwerkingen gemeld:

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Vaak: vertigo

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie/vermoeidheid

Chronisch hartfalen

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij ongeveer 3900 patiënten van 20 jaar of ouder met hartfalen werden de volgende bijwerkingen gemeld:

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: duizeligheid, hoofdpijn

Zelden: paresthesie

Hartaandoeningen:

Zelden: syncope, atriumfibrilleren, cerebrovasculair accident

Bloedvataandoeningen:

Soms: hypotensie, met inbegrip van orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen:

Soms: dyspnoe

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Soms: diarree, misselijkheid, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: urticaria, pruritus, uitslag

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: asthenie/vermoeidheid

Onderzoeken:

Soms: verhoogd bloedureum, serumcreatinine en serumkalium is gemeld.

Hypertensie en type 2-diabetes met nierziekte

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij 1513 type 2-diabetici van 31 jaar of ouder met proteïnurie (RENAAL-studie, zie rubriek 5.1) waren de meest gemelde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die voor losartan werden gemeld de volgende:

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie/vermoeidheid

Onderzoeken:

Vaak: hypoglykemie, hyperkaliëmie

De volgende bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die losartan kregen dan bij placebo:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Onbekend: anemie

Hartaandoeningen:

Onbekend: syncope, palpitaties

Bloedvataandoeningen:

Onbekend: orthostatische hypotensie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Onbekend: diarree

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Onbekend: rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen:

Onbekend: urineweginfecties

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Onbekend: griepachtige verschijnselen

Onderzoeken:

In een klinisch onderzoek bij type 2-diabetici met nefropathie kreeg 9,9 % van de met tabletten losartan behandelde patiënten en 3,4 % van de met placebo behandelde patiënten hyperkaliëmie > 5,5 mmol/l.

Postmarketingervaring

De volgende bijwerkingen zijn sinds de introductie van het product gemeld:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Onbekend: anemie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheid: anafylactische reacties, angio-oedeem waaronder zwelling van de larynx en glottis met luchtwegobstructie en/of zwelling van gezicht, lippen, farynx en/of tong; bij enkele van deze patiënten was in het verleden angio-oedeem gemeld in samenhang met de toediening van andere geneesmiddelen, waaronder ACE-remmers; vasculitis, waaronder Henoch-Schönlein purpura.

Zenuwstelselaandoeningen:

Onbekend: migraine

Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen:

Onbekend: hoest

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Onbekend: diarree

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis

Onbekend: abnormale leverfuncties

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Onbekend: urticaria, pruritus, uitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Onbekend: myalgie, artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen:

Als gevolg van remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn bij risicopatiënten veranderingen in de nierfunctie waaronder nierfalen gemeld; deze veranderingen in nierfunctie kunnen na stopzetting van de behandeling reversibel zijn (zie rubriek 4.4).

Kinderen

Het bijwerkingenprofiel voor kinderen lijkt overeen te komen met dat wat bij volwassen patiënten wordt gezien. Er zijn beperkte gegevens bij kinderen.

4.9 Overdosering

Verschuinselen van intoxicatie

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. De meest waarschijnlijke symptomen, afhankelijk van de mate van overdosering, zijn hypotensie, tachycardie en mogelijk bradycardie.

Behandeling van intoxicatie

De maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van de inname van het geneesmiddel en de soort en ernst van de symptomen. Stabilisatie van het cardiovasculaire systeem moet prioriteit krijgen. Na orale inname is toediening van een voldoende hoge dosis geactiveerde kool geïndiceerd. Daarna moeten de vitale parameters zorgvuldig worden gecontroleerd. Waar nodig moeten de vitale parameters worden gecorrigeerd.

Noch losartan noch de actieve metaboliet kunnen door hemodialyse worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II- antagonisten, ATC-code: C09CA01

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Losartan is een synthetische orale angiotensine II-receptor (type AT₁)-antagonist. Angiotensine II, een krachtige vaatvernauwende stof, is het primaire actieve hormoon van het renine-angiotensinesysteem en een belangrijke determinant in de pathofysiologie van hypertensie. Angiotensine II bindt zich aan de AT₁-receptor, die in vele weefsels wordt aangetroffen (bv. vasculaire gladde spieren, de bijnieren, de nieren en het hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, waaronder vasoconstrictie en de afgifte van aldosteron. Ook stimuleert angiotensine II de proliferatie van gladde spiercellen.

Losartan blokkeert selectief de AT₁-receptor. *In vitro* en *in vivo* blokkeren losartan en de farmacologisch actieve carboxylzuurmetaboliet E-3174 alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II, ongeacht de bron of de syntheseroute.

Losartan heeft geen agonistisch effect en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die belangrijk zijn bij de cardiovasculaire regulatie. Daarnaast geeft losartan geen remming van ACE (kininase II), het enzym dat bradykinine afbreekt. Daarom is er geen versterking van ongewenste, door bradykinine gemedieerde effecten.

Bij toediening van losartan neemt door het wegvallen van de negatieve terugkoppeling door angiotensine II op de renineafgifte de plasmarenineactiviteit (PRA) toe. Toename van de PRA leidt tot een verhoging van het angiotensine II in het plasma. Ondanks deze toenames blijven de bloeddrukverlagende activiteit en onderdrukking van het plasma-aldosteron gehandhaafd, wat wijst op een effectieve blokkering van de angiotensine II-receptor. Na stopzetting van losartan keerden de PRA- en angiotensine II-waarden binnen drie dagen naar de uitgangswaarden terug.

Zowel losartan als de belangrijkste actieve metabooliet heeft een veel grotere affiniteit voor de AT_1 -receptor dan voor de AT_2 -receptor. Op basis van gewicht is de actieve metabooliet 10 tot 40 maal actiever dan losartan.

Hypertensiestudies

In gecontroleerd klinisch onderzoek gaf een eenmaaldaagse toediening van losartan aan patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie een statistisch significante vermindering van de systolische en diastolische bloeddruk. Meting van de bloeddruk 24 uur na de dosis ten opzichte van 5-6 uur na de dosis liet zien dat de bloeddruk gedurende 24 uur verlaagd werd; het natuurlijke diurnale ritme bleef behouden. Aan het einde van het doseringsinterval was de bloeddrukverlaging 70-80 % van het effect dat 5-6 uur na de dosis werd gezien.

Stopzetting van losartan bij hypertensiepatiënten leidde niet tot een abrupte stijging van de bloeddruk (rebound). Ondanks de sterke verlaging van de bloeddruk had losartan geen klinisch significante effecten op de hartfrequentie.

Losartan is even effectief bij mannen en vrouwen, en bij jongere (< 65 jaar) en oudere hypertensiepatiënten.

LIFE-studie

De Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE-studie) was een gerandomiseerd, trippelblind, met actieve stof gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan losartan 50 mg 1 dd of atenolol 50 mg 1 dd. Als de streefbloeddruk (< 140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd; zonodig werd de dosis losartan of atenolol dan nog verhoogd naar 100 mg 1 dd.

Om de streefbloeddruk te bereiken, werden waar nodig andere antihypertensiva toegevoegd, maar geen ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten of bètablokkers.

De gemiddelde duur van opvolging was 4,8 jaar.

Het primaire eindpunt was een samengestelde van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gemeten op grond van vermindering van gecombineerde incidentie van cardiovasculaire sterfte, beroerte en myocardinfarct. In beide groepen werd de bloeddruk significant naar een vergelijkbaar niveau verlaagd. Behandeling met losartan gaf een risicoreductie van 13,0 % ($p=0,021$, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) versus atenolol voor patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten. Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een vermindering in de incidentie van beroerte. Behandeling met losartan verminderde het risico op beroerte met 25 % t.o.v. atenolol ($p=0,001$, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequentie van cardiovasculaire sterfte en myocardinfarct was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen.

Ras

In de LIFE-studie hadden met losartan behandelde negroïde patiënten een hoger risico op het primaire gecombineerde eindpunt, te weten een cardiovasculair voorval (bv. hartinfarct, cardiovasculaire dood) en voornamelijk beroerte dan de negroïde patiënten die met atenolol werden behandeld. Daarom zijn de resultaten die met losartan versus atenolol in de LIFE-studie zijn waargenomen ten aanzien van cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit niet van toepassing voor negroïde patiënten met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie.

RENAAL-studie

De Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)-studie was een wereldwijd gecontroleerd klinisch onderzoek bij 1513 type 2-diabetici met proteïnurie, met of zonder hypertensie. 751 Patiënten werden met losartan behandeld.

Het doel van de studie was een nefroprotectief effect van kaliumlosartan aan te tonen naast dat van het gunstige effect van bloeddrukverlaging alleen. Patiënten met proteïnurie en een serumcreatinine van 115-265 µmol/l werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg 1 dd, waar nodig getitreerd om een bloeddrukreactie te verkrijgen, of naar placebo, tegen de achtergrond van conventionele antihypertensieve therapie exclusief ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten.

De onderzoekers werden geïnstrueerd om waar nodig de studiemedicatie naar 100 mg/dag te titreren; 72 % van de patiënten gebruikten het grootste deel van de tijd de dosis 100 mg/dag. Andere antihypertensiva (diuretica, calciumantagonisten, alfa- en bètareceptorblokkers en ook centraal werkende antihypertensiva) waren als aanvullende behandeling toegestaan afhankelijk van de behoefte in beide groepen. Patiënten werden tot 4,6 jaar gevolgd (gemiddeld 3,4 jaar).

Het primaire eindpunt van de studie was een samengesteld eindpunt van verdubbeling van het serumcreatinine, nierfalen in het eindstadium (dialyse of transplantatie nodig) of dood.

Uit de resultaten bleek dat behandeling met losartan (327 voorvallen) versus placebo (359 voorvallen) een risicoreductie van 16,1 % gaf ($p=0,022$), voor het aantal patiënten dat het primaire samengestelde eindpunt bereikte. Voor de volgende individuele en gecombineerde componenten van het primaire eindpunt gaven de resultaten een significante risicoreductie te zien in de met losartan behandelde groep: risicoreductie 25,3 % voor verdubbeling van het serumcreatinine ($p=0,006$); risicoreductie 28,6 % voor nierfalen in het eindstadium ($p=0,002$); risicoreductie 19,9 % voor nierfalen in het eindstadium of dood ($p=0,009$); risicoreductie 21,0 % voor verdubbeling van het serumcreatinine of nierfalen in het eindstadium ($p=0,01$). De mortaliteit ongeacht de oorzaak verschilde tussen de twee behandelingsgroepen niet significant.

In dit onderzoek werd losartan over het algemeen goed verdragen, wat blijkt uit het aantal stopzettingen wegens bijwerkingen dat vergelijkbaar was met de placebogroep.

ELITE I- en ELITE II- studie

In de ELITE-studie, duur 48 weken bij 722 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) werd er geen verschil waargenomen tussen de patiënten die met losartan werden behandeld en zij die met captopril werden behandeld ten aanzien van het primaire eindpunt van een langetermijnverandering in de nierfunctie. De waarneming in de ELITE-studie dat in vergelijking met captopril, losartan het risico op mortaliteit verminderde werd niet bevestigd in de daarna verrichte ELITE II-studie, welke hieronder wordt beschreven.

In de ELITE II-studie werd losartan 50 mg 1 dd (aanvangsdosis 12,5 mg, getitreerd naar 25 mg, dan 50 mg 1 dd) vergeleken met captopril 50 mg 3 dd (aanvangsdosis 12,5 mg, getitreerd naar 25 mg, en dan 50 mg 3 dd). Het primaire eindpunt van dit prospectieve onderzoek was mortaliteit door alle oorzaken.

In dit onderzoek werden 3152 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) bijna twee jaar gevolgd (mediaan: 1,5 jaar) om vast te stellen of losartan de mortaliteit door alle oorzaken sterker vermindert dan captopril. Het primaire eindpunt gaf geen statistisch significant verschil in vermindering van de mortaliteit door alle oorzaken tussen losartan en captopril te zien.

In beide met een comparator gecontroleerde (niet placebogecontroleerde) klinische onderzoeken bij patiënten met hartfalen werd losartan beter verdragen dan captopril, vastgesteld op grond van een significant lager aantal stopzettingen van de therapie wegens bijwerkingen en een significant lagere frequentie van hoest.

In de kleine subgroep (22 % van alle HF-patiënten) in ELITE II die bij baseline bètablokkers gebruikte, werd een hogere mortaliteit gezien.

Hypertensie bij kinderen

Het antihypertensieve effect van losartan is vastgesteld in een klinisch onderzoek bij 177 hypertensieve kinderen van 6-16 jaar oud met een lichaamsgewicht > 20 kg en een glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73m². Patiënten die tussen 20 en 50 kg wogen kregen hetzij 2,5, 25 of 50 mg losartan per dag en patiënten die meer wogen dan 50 kg kregen 5, 50 of 100 mg losartan per dag. Na drie weken bleek dat losartan eenmaal daags toegediend de dalwaarde van de bloeddruk op dosisafhankelijke wijze had verlaagd.

In het algemeen was de reactie dosisafhankelijk. De dosis-reactierelatie was zeer duidelijk bij vergelijking van de groep met de lage dosis en de groep met de middendosis (periode I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), maar zwakte af bij vergelijking van de groep met de middendosis en de groep met de hoge dosis (periode I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). De laagste onderzochte doses, 2,5 en 5 mg, overeenkomend met een gemiddelde dagelijkse dosis van 0,07 mg/kg, leken geen consistente bloeddrukverlagende werkzaamheid te geven.

Deze resultaten werden bevestigd tijdens periode II van het onderzoek waarin patiënten willekeurig werden toegewezen aan voortzetting van losartan of placebo, na drie weken therapie. Het verschil in bloeddrukverhoging vs. placebo was het grootste in de middendosisgroep (middendosis 6,70 mmHg vs. hoge dosis 5,38 mmHg). De stijging in dalwaarde van de diastolische bloeddruk was bij patiënten die placebo kregen en zij die met losartan in de laagste dosis in elke groep doorgingen gelijk, wat wederom aannemelijk maakt dat de laagste dosis in elke groep geen significant bloeddrukverlagend effect had.

De langetermijneffecten van losartan op de groei, puberteit en algehele ontwikkeling zijn niet onderzocht. De langetermijneffectiviteit van antihypertensieve therapie met losartan in de jeugd om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te verminderen is ook niet vastgesteld.

Het Europees Geneesmiddelenagentschap EMEA heeft de verplichting om resultaten in te dienen van studies met <Cozaar en verwante merknamen (zie Bijlage I)> in een of meer subgroepen kinderen bij hypertensie, proteïnurie, opgeschort. Zie rubriek 4.2 voor meer informatie over gebruik bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en ondergaat het first-passmetabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetaboliet en andere inactieve metabolieten gevormd worden. De biologische beschikbaarheid van losartan tabletten is ongeveer 33 %. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metaboliet worden na 1 uur resp. 3-4 uur bereikt.

Verdeling

Zowel losartan als de actieve metaboliet worden voor meer dan of gelijk aan 99 % aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk albumine. Het verdelingsvolume van losartan is 34 liter.

Biotransformatie

Ongeveer 14 % van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt in de actieve metaboliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van ¹⁴C-gelabeld kaliumlosartan wordt circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en de actieve metaboliet toegeschreven. Bij ongeveer 1 % van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in de actieve metaboliet minimaal.

Naast de actieve metaboliet worden er ook inactieve metabolieten gevormd.

Eliminatie

De plasmaklaring van losartan en de actieve metaboliet is ongeveer 600 ml per minuut resp. 50 ml per minuut. De renale klaring van losartan en de actieve metaboliet is ongeveer 74 ml per minuut resp. 26 ml per minuut.

Na orale toediening van losartan wordt ongeveer 4 % van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden en wordt ongeveer 6 % van de dosis als actieve metaboliet in de urine uitgescheiden. De farmacokinetiek van losartan en de actieve metaboliet is tot 200 mg lineair met oraal kaliumlosartan.

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties van losartan en de actieve metaboliet polyexponentieel af met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 2 uur resp. 6 - 9 uur. Bij eenmaaldaagse toediening van 100 mg is er geen belangrijke mate van accumulatie van losartan of de actieve metaboliet in het plasma.

Losartan en zijn metabolieten worden zowel met de gal als met de urine uitgescheiden.

Na een orale dosis/intraveneuze toediening van ^{14}C -gelabeld losartan bij de mens wordt ongeveer 35 % / 43 % van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 58 % / 50 % in de feces.

Eigenschappen bij patiënten

Bij oudere hypertensieve patiënten zijn de plasmaconcentraties losartan en actieve metaboliet niet significant anders dan die welke zijn gezien bij jonge hypertensiepatiënten.

Bij vrouwelijke hypertensiepatiënten was de plasmaconcentratie losartan tot twee maal zo hoog als bij mannelijke hypertensiepatiënten, terwijl de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet tussen mannen en vrouwen niet verschilden.

Bij patiënten met lichte tot matige, door alcohol geïnduceerde levercirrose waren de plasmaconcentraties losartan en actieve metaboliet na orale toediening 5 respectievelijk 1,7 maal hoger dan bij jonge mannelijke vrijwilligers (zie rubriek 4.2 en 4.4).

De plasmaconcentraties losartan zijn niet anders bij patiënten met een creatinineklaring boven 10 ml/minuut. In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie is de AUC van losartan ongeveer twee maal hoger dan bij hemodialysepatiënten.

De plasmaconcentraties van de actieve metaboliet zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij hemodialysepatiënten niet anders.

Losartan en de actieve metaboliet kunnen niet door hemodialyse worden verwijderd.

Farmacokinetiek bij kinderen

De farmacokinetiek van losartan is onderzocht bij 50 hypertensieve kinderen > 1 maand tot < 16 jaar oud na een eenmaaldaagse orale toediening van ongeveer 0,54 tot 0,77 mg/kg losartan (gemiddelde doses).

Uit de resultaten blijkt dat in alle leeftijdsgroepen de actieve metaboliet uit losartan gevormd wordt. Na toediening aan pasgeborenen en peuters, kleuters, schoolgaande kinderen en adolescenten waren de resultaten voor de farmacokinetische parameters van losartan ongeveer gelijk. De farmacokinetische parameters voor de metaboliet verschilden sterker tussen de leeftijdsgroepen. Deze verschillen werden bij vergelijking van kleuters en adolescenten statistisch significant. De blootstelling in pasgeborenen/peuters was relatief hoog.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen niet op bijzondere gevaren voor mensen. In onderzoeken naar toxiciteit van herhaalde doses gaf toediening van losartan een verlaging van de parameters voor de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), verhoging van het ureum-N in het serum en incidentele verhogingen van het serumcreatinine, verlaging van het hartgewicht (zonder histologisch correlaat) en gastro-intestinale veranderingen (mucosalaesies, ulcera, erosies, bloedingen). Net als andere stoffen met een direct effect op het renine-angiotensinesysteem blijkt losartan ongunstige effecten op de laat-foetale ontwikkeling te induceren die leiden tot dood en misvorming van de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

microkristallijne cellulose (E460)
lactosemonohydraat
gepregelatineerd maïszetmeel
magnesiumstearaat (E572)
hydroxypropylcellulose (E463)
hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)

Oplosmiddel:

microkristallijne cellulose
natriumcarboxymethylcellulose
watervrij citroenzuur
gezuiverd water
xanthangom (E415)
methylhydroxybenzoeaat (E218)
natriumfosfaat monobasisch monohydraat
kaliumsorbaat (E202)
carrageen calciumsulfaat trinatriumfosfaat
smaakstof 'berry citrus sweet'
glycerine
propylhydroxybenzoeaat (E216)
watervrij natriumcitraat
natriumsacharine
sorbitol (E420)
schuimremmende AF emulsie (bevat water, polydimethylsiloxaan, C-14-18, mono- en diglyceride, polyethyleenglycolstearaat en polyethyleenglycol)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie: 4 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Kit: bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bewaar de gerede suspensie in de koelkast bij 2 °C - 8 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking bevat:

- Een aluminiumsachet met 500 mg poeder kaliumlosartan. Het sachet bestaat uit de volgende materialen, van buiten naar binnen en laag die met product in contact komt: PET/inkt/kleefmiddel/folie/kleefmiddel/PE
- Een wit hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) flesje met 473 ml oplosmiddel
- Een amberkleurig polyethyleentereftalaat (PET) flesje van 240 ml met polypropyleen kindresistente flesdop om de suspensie te mengen,
- Een polypropyleen spuit van 10 ml voor orale toediening, los verpakt met een lagedichtheidpolyethyleen indrukbare fleshalsadapter (push in bottle neck adapter – PIBA) in een polyzak.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie met het bijgeleverde oplosmiddel is de losartansuspensie een witte tot gebroken witte vloeistof

Reconstitutie van Cozaar orale suspensie [voor 200 ml suspensie met 2,5 mg/ml]:

Voeg 200 ml oplosmiddel toe aan de meegeleverde amberkleurige PET-fles van 240 ml. Tik voor openen zachtjes op het sachet om het materiaal los te maken. Doe voorzichtig de volledige inhoud van het sachet in de PET-fles met oplosmiddel; tik waar nodig tegen de zijkant van het sachet en houd deze ondersteboven. Het is normaal dat een kleine hoeveelheid poeder tegen de binnenwand van het sachet blijft plakken. Het sachet mag NIET uitgespoeld worden. Doe de schroefdop op de fles en meng de inhoud door goed te schudden. Na reconstitutie is een losartansuspensie een beige vloeistof. Verwijder de schroefdop, doe de fleshalsadapter op de fles en doe de dop weer terug op de fles. De suspensie kan tot 4 weken in de koelkast bij 2 °C - 8 °C bewaard worden. Schud de suspensie voor elk gebruik en zet deze direct terug in de koelkast.

Gooi oplosmiddel dat bij bereiding van de suspensie overblijft, weg.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MERCK SHARP & DOHME BV
Postbus 581
2003 PC HAARLEM

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen omdoos van de kit****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

COZAAR en verwante merknamen (zie Bijlage I) 2,5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor orale suspensie
Kaliumlosartan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk sachet met poeder voor orale suspensie bevat 500 mg kaliumlosartan. Na reconstitutie bevat de suspensie per ml 2,5 mg kaliumlosartan.

Eén flesje gereconstitueerde suspensie (200 ml) bevat 500 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Een ml suspensie bevat 0,296 mg methylhydroxybenzoaat, 0,041 mg propylhydroxybenzoaat, 50,6 mg sorbitol en 1,275 mg lactose.
Lees de bijsluiter voor nadere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor orale suspensie

Deze verpakking bevat:

- Een sachet met 500 mg kaliumlosartanpoeder.
- Een fles met 473 ml oplosmiddel.
- Een fles van 240 ml met kindresistente flesdop om de suspensie te mengen.
- Een spuit van 10 ml voor orale toediening.
- Een indrukbare flesadapter.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Kit: bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Na reconstitutie kan de suspensie tot 4 weken in de koelkast bij 2 °C -8 °C bewaard worden

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Alleen voor zorgverleners: zie bijsluiter voor instructies om kaliumlosartan orale suspensie te bereiden. Het is normaal dat er een beetje poeder tegen de binnenkant van het sachet blijft zitten. Het sachet mag niet uitgespoeld worden.

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET POEDER ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

COZAAR en aanverwante merknamen (zie Bijlage I) 2,5 mg/ml poeder en oplosmiddelvoor orale suspensie
Kaliumlosartan.
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Bevat 500 mg kaliumlosartan

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE DIRECTE VERPAKKING VERMELD MOETEN WORDEN

ETIKET VOOR FLES MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Cozaar en aanverwante merknamen (zie Bijlage I) 2,5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor orale suspensie
Kaliumlosartan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Een ml oplosmiddel bevat 0,296 mg methylhydroxybenzoesaat, 0,041 mg propylhydroxybenzoesaat en 50,6 mg sorbitol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

473 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Mag alleen door professionele zorgverleners worden bereid. Zie bijsluiter voor bereidingsinstructies voor COZAAR 2,5 mg/ml orale suspensie.

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP HET ETIKET VAN DE DIRECTE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR AMBERKLEURIGE FLES VOOR ORALE SUSPENSIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COZAAR en aanverwante merknamen (zie Bijlage I) 2,5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor orale suspensie
Kaliumlosartan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een ml oplossing bevat 2,5 mg kaliumlosartan

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Een ml suspensie bevat 0,296 mg methylhydroxybenzoaat, 0,041 mg propylhydroxybenzoaat, 50,6 mg sorbitol en 1,275 mg lactose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

200 ml orale suspensie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Na reconstitutie kan de suspensie tot 4 weken in de koelkast (bij 2 °C -8 °C) bewaard worden

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I – national te implementeren]

Name and address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[Nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Cozaar en verwante merknamen (zie Bijlage I) 2,5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor orale suspensie (zie Bijlage I) Kaliumlosartan

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Cozaar en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Cozaar inneemt
3. Hoe wordt Cozaar gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Cozaar
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS COZAAR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Losartan (Cozaar) behoort tot een groep geneesmiddelen die "angiotensine II-receptorantagonisten" genoemd worden.

Angiotensine II is een stof die in het lichaam wordt geproduceerd en zich aan receptoren in bloedvaten bindt, waardoor deze nauwer worden. Daardoor stijgt de bloeddruk. Losartan voorkomt de binding van angiotensine II aan deze receptoren, waardoor de bloedvaten zich ontspannen waardoor de bloeddruk omlaag gaat. Losartan zorgt er bij patiënten met hoge bloeddruk en type 2-diabetes voor dat de nierfunctie langzamer achteruit gaat.

Cozaar wordt gebruikt voor:

- de behandeling van patiënten met hoge bloeddruk (hypertensie) bij volwassenen en kinderen van 6 - 6 jaar oud,
- bescherming van de nieren bij patiënten met hoge bloeddruk en type 2-diabetes en met laboratoriumwaarden die een verminderde nierfunctie en proteïnurie (een aandoening met een abnormaal aantal eiwitten in de urine) aantonen van meer dan of gelijk aan 0,5 gram per dag,
- de behandeling van patiënten met een aanhoudende slechte pompfunctie van het hart (hartfalen) als behandeling met angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers, medicijn voor verlaging van hoge bloeddruk) door uw arts niet geschikt wordt gevonden. Als het hartfalen bij u gestabiliseerd is met een ACE-remmer, moet u niet worden overgezet naar losartan,
- bij patiënten met hoge bloeddruk en verdikking van de linkerhartkamer (ventrikel) vermindert Cozaar het risico op een beroerte.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U COZAAR INNEEMT

Gebruik Cozaar niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor losartan of voor één van de andere bestanddelen van Cozaar,
- als uw lever erg slecht werkt,
- als u meer dan 3 maanden zwanger bent (het is ook beter om Cozaar aan het begin van de zwangerschap niet te gebruiken, zie 'Zwangerschap en borstvoeding',
- als u borstvoeding geeft (zie ook "Zwangerschap en borstvoeding").

Wees extra voorzichtig met Cozaar

Het is in de volgende gevallen belangrijk dat u met uw arts overlegt voordat u Cozaar gebruikt:

- als u ooit angio-oedeem heeft gehad (zwellen van gezicht, lippen, keel en/of tong) (zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'),
- als u extreem veel moet braken of diarree heeft, waardoor u extreem veel vocht en/of zout verloren heeft,
- als u diuretica krijgt (middelen waardoor u meer plast) of op een zoutarm dieet staat waardoor u extreem veel vocht en zout verliest (zie onder rubriek 3 'Dosering in speciale patiëntengroepen'),
- als bekend is dat bij u de bloedvaten naar uw nieren vernauwd of geblokkeerd zijn, of als u onlangs een niertransplantatie heeft ondergaan,
- als uw lever niet goed werkt (zie rubrieken 2 'Gebruik Cozaar niet en 3, 'Dosering bij speciale patiëntengroepen'),
- als u lijdt aan hartfalen met of zonder een verminderde nierfunctie of als u lijdt aan hartfalen net gelijktijdig optredende ernstige levensbedreigende hartritmestoornissen. Voorzichtigheid is vooral geboden als u tegelijkertijd wordt behandeld met een zg. bèta-blokker,
- als u problemen heeft met uw hartkleppen of de hartspier,
- als u een coronaire hartziekte heeft (veroorzaakt doordat er minder bloed door de bloedvaten van het hart kan stromen) of een cerebrovasculaire ziekte heeft (veroorzaakt doordat er minder bloed door de bloedvaten in de hersenen kan stromen),
- als u lijdt aan primair hyperaldosteronisme (een syndroom waarbij de bijnier meer van het hormoon aldosteron maakt als gevolg van een afwijking aan de klier).

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, voor kruidenpreparaten en natuurproducten.

Voorals u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt terwijl u ook met Cozaar wordt behandeld, moet u voorzichtig zijn:

- andere bloeddrukverlagende middelen, omdat deze uw bloeddruk nog sterker kunnen verlagen. De bloeddruk kan ook door één van de volgende geneesmiddelen/geneesmiddelklassen worden verlaagd: tricyclische antidepressiva (middelen tegen depressie), antipsychotica (middelen tegen psychische aandoeningen), baclofen, amifostine,
- middelen die het kalium vasthouden of de concentratie kalium kunnen verhogen (bv. kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium of kaliumsparende medicijnen zoals bepaalde diuretica [amiloride, triamteren, spironolacton] of heparine),
- niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen zoals indometacine, waaronder COX-2-remmers (medicijnen tegen ontsteking die ook pijn kunnen verlichten), omdat zij het bloeddrukverlagend effect van losartan kunnen verminderen. Als uw nieren minder goed werken kan gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen de nierfunctie nog verder verslechteren.

Medicijnen die lithium bevatten mogen zonder nauwkeurige controle door uw arts niet in combinatie met losartan worden gebruikt. Speciale voorzorgsmaatregelen (zoals bloedonderzoeken) kunnen nodig zijn.

Gebruik van Cozaar met voedsel en drank

Cozaar kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Het wordt niet aanbevolen losartan tijdens de eerste 12 weken van de zwangerschap te gebruiken, en u mag losartan helemaal niet gebruiken na de dertiende week omdat gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk schadelijk voor de baby kan zijn. Als u tijdens gebruik van losartan zwanger wordt, moet u dat direct melden aan uw arts. Als u zwanger wil worden, moet u worden overgezet naar een geschikte andere behandeling. U mag geen losartan gebruiken als u borstvoeding geeft. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Gebruik bij kinderen en adolescenten

Cozaar is bij kinderen onderzocht. Uw arts kan u meer informatie geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Het is onwaarschijnlijk dat Cozaar van invloed is op uw rijvaardigheid of het gebruiken van machines. Maar net als met vele andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk kan losartan bij sommige mensen duizeligheid of slaperigheid veroorzaken. Als u duizelig of slaperig wordt, moet u met uw arts overleggen voordat u dergelijke activiteiten uitvoert.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Cozaar

Cozaar bevat lactosemonohydraat en sorbitol. Als uw arts u gezegd heeft dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Cozaar bevat ook methylhydroxybenzoesaat en propylhydroxybenzoesaat, die allergische reacties kunnen veroorzaken (mogelijk verlaat).

3. HOE WORDT COZAAR GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van Cozaar nauwgezet de instructies van uw arts.

Uw arts bepaalt welke dosis van Cozaar goed voor u is, afhankelijk van uw aandoening en of u andere medicijnen gebruikt. Voor een constante verlaging van uw bloeddruk is het belangrijk om Cozaar te gebruiken zolang als uw arts dat voorschrijft.

Volwassen patiënten met hoge bloeddruk

De behandeling begint meestal met 50 mg losartan (20 ml Cozaar suspensie) eenmaal per dag. 3 Tot 6 weken na begin van de behandeling wordt het maximale bloeddrukverlagende effect bereikt. Bij sommige patiënten kan de dosis later nog worden verhoogd naar 100 mg losartan (40 ml Cozaar suspensie) eenmaal per dag.

Als u het gevoel heeft dat het effect van losartan te sterk of te zwak is, overleg dan met uw arts of apotheker.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (6-16 jaar oud)

De aanbevolen startdosis bij patiënten die tussen 20 en 50 kg wegen is 0,7 mg losartan per kg lichaamsgewicht, eenmaal per dag toegediend (tot 25 mg of 10 ml Cozaar suspensie). Als de bloeddruk niet voldoende verlaagd wordt, kan de arts de dosis verhogen.

Volwassen patiënten met hoge bloeddruk en type 2-diabetes

De behandeling begint meestal met 50 mg losartan (20 ml Cozaar suspensie) eenmaal per dag. De dosis kan later worden verhoogd naar 100 mg losartan (40 ml Cozaar suspensie) eenmaal per dag, afhankelijk van de reactie van uw bloeddruk.

Losartan kan met andere bloeddrukverlagende medicijnen (zoals diuretica, calciumantagonisten, alpha- of bètablokkers, en centraal werkende middelen) gecombineerd worden en ook met insuline en andere veelgebruikte medicijnen die de hoeveelheid glucose in uw bloed verlagen (bv. sulfonylureumderivaten, glitazonen en glucosidaseremmers).

Volwassen patiënten met hartfalen

De behandeling begint meestal met 12,5 mg losartan (5 ml Cozaar suspensie) eenmaal per dag. Over het algemeen moet de dosis wekelijks stap voor stap worden verhoogd (bijvoorbeeld 12,5 mg/dag in de eerste week, 25 mg/dag in de tweede week, 50 mg/dag in de derde week) tot de gebruikelijke onderhoudsdosis van 50 mg losartan (20 ml Cozaar suspensie) eenmaal per dag bereikt is, afhankelijk van uw aandoening.

Bij de behandeling van hartfalen wordt losartan meestal gecombineerd met een diureticum (geneesmiddel waardoor u meer plast) en/of digitalis (middel waardoor uw hart sterker en effectiever pompt) en/of een bètablokker.

Dosering in speciale patiëntengroepen

De arts kan een lagere dosis adviseren, vooral als de behandeling wordt begonnen bij patiënten die met sterke plaspillen worden behandeld, bij patiënten met een slecht werkende lever, of bij patiënten die ouder zijn dan 75 jaar. Gebruik van losartan wordt niet aanbevolen bij patiënten bij wie de lever erg slecht werkt (zie rubriek 'Gebruik Cozaar niet').

ORALE SUSPENSIE AFMETEN EN TOEDIENEN

Het flesje Cozaar altijd goed schudden voor gebruik!

1. Schud het gesloten flesje losartan orale suspensie goed voor gebruik.
2. Druk de zuiger van de spuit zo ver mogelijk in.
3. Doe de spuit in de fleshalsadapter tot fles en adapter stevig op elkaar zitten.
4. Als de spuit, fles en de adapter stevig op elkaar zitten, houd het geheel dan ondersteboven.
5. Trek de zuiger uit om het geneesmiddel in de spuit op te trekken.
6. Zet het geheel weer rechtop.
7. Haal de spuit eraf en dien de medicatie toe.
8. Doe de originele schroefdop weer op de fles.



Wat u moet doen als u meer van Cozaar heeft gebruikt dan u zou mogen

Als u per ongeluk te veel Cozaar orale suspensie inneemt, neem dan direct contact op met uw arts.

Verschijnselen van een overdosis zijn lage bloeddruk, verhoogde hartslag, mogelijk verlaagde hartslag.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Cozaar in te nemen

Als u per ongeluk een dagelijkse dosis overslaat, neem dan de volgende dosis zoals gebruikelijk in.

Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen. Als u verder nog vragen heeft over gebruik van dit product, overleg dan met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Cozaar bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Als u de volgende verschijnselen krijgt, stop dan met het gebruik van losartan en raadpleeg direct uw arts of ga naar de eerste hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

Een ernstige allergische reactie (uitslag, jeuk, zwelling van gezicht, lippen, mond of keel welke mogelijk moeilijk slikken of ademen kan veroorzaken).

Dit is een ernstige maar zeldzame bijwerking die optreedt bij meer dan 1 op de 10.000 patiënten maar minder dan 1 op de 1.000 patiënten. Het kan zijn dat u spoedeisende medische zorg nodig heeft of moet worden opgenomen in het ziekenhuis.

De bijwerkingen van geneesmiddelen worden als het volgt ingedeeld:

zeer vaak:	<i>bij meer dan 1 op de 10 patiënten</i>
vaak:	<i>bij 1 op de 100 tot 1 op de 10 patiënten</i>
soms:	<i>bij 1 op de 1000 tot 1 op de 100 patiënten</i>
zelden:	<i>bij 1 op de 10.000 tot 1 op de 1000 patiënten</i>
zeer zelden:	<i>bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten</i>
onbekend:	<i>kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald</i>

De volgende bijwerkingen zijn met Cozaar gemeld:

Vaak:

- duizeligheid,
- lage bloeddruk,
- zwakte,
- vermoeidheid,
- te weinig suiker in het bloed (hypoglykemie),
- te veel kalium in het bloed (hyperkaliëmie).

Soms:

- slaperigheid,
- hoofdpijn,
- slaapstoornissen,
- gevoel dat het hart sneller klopt (palpataties),
- ernstige pijn op de borst (angina pectoris),
- lage bloeddruk (vooral na extreem veel verlies van vocht uit het lichaam naar de bloedvaten, bijvoorbeeld bij patiënten met ernstig hartfalen of die met sterke plaspillen worden behandeld),
- dosisafhankelijke effecten zoals verlaging van de bloeddruk bij het opstaan uit een liggende of zittende houding,
- kortademigheid (dyspnoe),
- buikpijn,

- verstopping,
- diarree,
- misselijkheid,
- braken,
- netelroos (urticaria),
- jeuk (pruritus),
- uitslag,
- plaatselijke zwelling (oedeem).

Zelden:

- ontsteking van bloedvaten (vasculitis, waaronder Henoch-Schönlein purpura),
- gevoelloosheid of tintelend gevoel (paresthesie),
- flauwvallen (syncope),
- zeer snelle en onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren), beroerte,
- leverontsteking (hepatitis),
- verhoogd serum alanineaminotransferase (ALT) in het bloed, wat meestal na stopzetting van de behandeling verdwijnt.

Onbekend:

- verminderd aantal rode bloedcellen (anemie),
- verminderd aantal bloedplaatjes (trombocyten),
- migraine,
- hoest,
- gestoorde leverfunctie,
- pijn in spieren en gewrichten,
- veranderde nierfunctie, (kan verdwijnen na stopzetting van de behandeling) waaronder nierfalen,
- griepachtige symptomen,
- hogere concentraties ureum in het bloed,
- creatinine en kalium in het serum bij patiënten met hartfalen,
- rugpijn en urinewegontsteking.

De bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U COZAAR

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Cozaar niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na 'niet te gebruiken na'. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Na reconstitutie kan de suspensie tot 4 weken in de koelkast (bij 2 °C -8 °C) worden bewaard.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Cozaar

Het werkzame bestanddeel is kaliumlosartan.

Elk sachet bevat 500 mg kaliumlosartanpoeder. Om een suspensie te maken, wordt in de apotheek het sachet met 200 ml oplosmiddel gemengd om een suspensie te maken. Eén ml suspensie bevat 2,5 mg kaliumlosartan.

De overige ingrediënten zijn:

Poeder:

Microkristallijne cellulose (E460), lactosemonohydraat, gepregelatineerd maïszetmeel, magnesiumstearaat (E572), hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464) en titaandioxide (E171).

Oplosmiddel:

Microkristallijne cellulose (E460), natriumcarboxymethylcellulose, watervrij citroenzuur, gezuiverd water, xanthangom (E415), methylhydroxybenzoaat (E218), natriumfosfaat monobasisch monohydraat, kaliumsorbaat, carrageen calciumsulfaat trinatriumfosfaat, smaakstof 'berry citrus sweet', glycerine, propylhydroxybenzoaat (E216), watervrij natriumcitraat, natriumsacharine, sorbitol (E420), schuimremmende emulsie (bevat water, polydimethylsiloxaan, C-14-18, mono- en diglyceride, polyethyleenglucolstearaat en polyethyleenglycol).

Hoe ziet Cozaar eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Cozaar poeder is een wit-beige poeder. Na suspensie in het oplosmiddel is Cozaar een gebroken-witte vloeistof.

Cozaar poeder en oplosmiddel voor orale suspensie wordt geleverd in een verpakking met:

- Een foliesachet met poeder overeenkomend met 500 mg kaliumlosartan
- Een fles met 473 ml oplosmiddel
- Een fles van 240 ml met kindresistente flesdop om de suspensie te vermengen
- Een spuit van 10 ml voor orale toediening
- Een indrukbare fleshalsadapter

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Cozaar 2,5 mg/ml poeder en oplosmiddel voor orale suspensie

België/Luxemburg, Bulgarije, Cyprus, Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, IJsland, Letland, Litouwen, Malta, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Spanje, Verenigd Koninkrijk, Zweden.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in .

Hier afknippen -----

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding van losartan orale suspensie [voor 200 ml suspensie met 2,5 mg/ml]:

Voeg 200 ml oplosmiddel toe aan de meegeleverde amberkleurige PET-fles van 240 ml. Tik voor openen van het sachet zachtjes op het sachet om het materiaal los te maken. Doe voorzichtig de volledige inhoud van het sachet in de PET-fles met oplosmiddel; tik waar nodig tegen de zijkant van het sachet en houd deze ondersteboven. Het is normaal dat een kleine hoeveelheid poeder tegen de binnenwand van het sachet geplakt blijft. Het sachet mag NIET uitgespoeld worden. Doe de dop op de fles en meng de inhoud door goed te schudden. Na reconstitutie is de losartansuspensie een beige vloeistof. Verwijder de dop, doe de fleshalsadapter op de fles en doe de dop weer terug op de fles. De suspensie kan tot 4 weken in een koelkast bij 2°C -8 °C bewaard worden. Schud de suspensie voor elk gebruik en zet deze direct terug in de koelkast.

Gooi oplosmiddel dat bij de bereiding van de suspensie overblijft, weg.

BIJLAGE III

VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen ervoor zorgen dat de volgende voorwaarden door de vergunninghouders worden vervuld:

De aanvrager zegt toe de volgende informatie ter beoordeling voor te leggen aan de nationale bevoegde instantie van de rapporterende lidstaat:

- een jaar lang zal iedere zes maanden een veiligheidsupdate worden ingediend. Na dat jaar zullen de veiligheidsgegevens worden beoordeeld en zal worden besloten of een langere periode voor het indienen van veiligheidsupdates kan worden toegestaan. Veiligheidsgegevens moeten in de veiligheidsupdate per leeftijdsgroep en per toedieningsvorm (dat wil zeggen tabletten of orale suspensie) worden gepresenteerd;
- de vervolgmaatregelen zoals uiteengezet in het beoordelingsrapport van het CHMP.