

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS/HOUDERS 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>
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wenen Oostenrijk	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten	12,5 mg	Filmomhulde tablett	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wenen Oostenrijk	Cosaar 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Filmomhulde tablett	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wenen Oostenrijk	Cosaar 100 mg - Filmdabletten	100 mg	Filmomhulde tablett	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmomhulde tablett	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmomhulde tablett	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmomhulde tablett	Oraal gebruik
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 tablett	Oraal gebruik
België	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmomhulde tablett	Oraal gebruik
België	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmomhulde tablett	Oraal gebruik
België	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmomhulde tablett	Oraal gebruik

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 tablet	Oraal gebruik
Bulgarije	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgarije	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	COZAAR	50MG	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	COZAAR	100MG	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	Cozaar	12,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	Cozaar	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Nederland	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	100mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar	50mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estland	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nederland	Cozaar	12.5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
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 tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nederland	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nederland	Cozaar	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parijs Cedex 08, Frankrijk	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parijs Cedex 08, Frankrijk	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Duitsland	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671, Griekenland	COZAAR	12.5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671, Griekenland	COZAAR	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671, Griekenland	COZAAR	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongarije	Cozaar	12,5 mg	Tabletten, filmomhuld	Oraal gebruik
Hongarije	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongarije	Cozaar	50 mg	Tabletten, filmomhuld	Oraal gebruik
Hongarije	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongarije	Cozaar	100 mg	Tabletten, filmomhuld	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR 50 mg Film- 50 mg coated Tablets		Filmomhulde tablet	Oral use
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR 100 mg Film- 100 mg coated Tablets		Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets	12.5mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italië	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunate S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italië	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunate S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italië	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Italië	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunate S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italië	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	Cozaar 50 mg film-coated tablets	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Lithouwen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithouwen	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Filmomhulde tablet	oraal gebruik
Lithouwen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithouwen	Cozaar (Losartan)	50 mg	Filmomhulde tablet	oraal gebruik
Lithouwen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithouwen	Cozaar (Losartan)	100 mg	Filmomhulde tablet	oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
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 tablet	Oraal gebruik

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

Poland	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	COZAAR	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214	COZAAR	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	2770-192 Paço d' Arcos, Portugal Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	2770-192 Paço d' Arcos, Portugal Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214	COZAAR IC	12.5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	2770-192 Paço d' Arcos, Portugal Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214	COZAAR IC – Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	2770-192 Paço d' Arcos, Portugal LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova	LORTAAN IC	12,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	2700-547 Amadora, Portugal LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
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 tablet	Oraal gebruik
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 tablet	Oraal gebruik
Slovenië	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenië	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenië	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
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 tablet	Oraal gebruik
Spanje	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanje	Cozaar 50 mg	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Spanje	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanje	Cozaar 100 mg	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50MG	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR 25 MG FILMOMHULDE TABLETS	25MG	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

IJsland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	12,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	12,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	50 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEMENE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN COZAAR EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Cozaar (Losartan) was opgenomen in de lijst van producten voor harmonisatie van de productinformatie, opgesteld door de CMD(h), overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG om verschillen tussen de nationaal toegelaten SPC's op te heffen en deze afwijkende SPC's dan ook te harmoniseren in de Europese Unie. Losartan is een oraal actieve angiotensine II-receptorantagonist (Ang-II) die inwerkt op het AT 1-receptor-subtype en zo het effect van Ang-II van het renine-angiotensinesysteem (RAS) blokkeert. Losartan is aangewezen voor de behandeling van hypertensie. Losartan kan ook de progressie van diabetische nefropatie vertragen en is ook geïndiceerd voor de vermindering van de progressie van nieraandoeningen bij patiënten met type 2 diabetes, hypertensie en microalbuminurie (>30 mg/24 uur) of proteïnurie (>900 mg/24 uur).

De voornaamste punten waar de teksten afweken van de bestaande samenvatting van de productkenmerken waren rubriek 4.1 Therapeutische indicaties, rubriek 4.3 Contra-indicaties en rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik.

Therapeutische indicaties (SPC rubriek 4.1)

- Behandeling van essentiële hypertensie.

De werkzaamheid en veiligheid zijn goed bewezen voor de indicatie "Behandeling van essentiële hypertensie". Daarom heeft het CHMP overwogen dat dit een aanvaardbare indicatie is.

-Vermindering van het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij hypertensieve patiënten met hypertrofie van de linkerhartkamer" ("LIFE-indicatie")

Tijdens de verwijzingsprocedure stelde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor om de indicatie aan te passen om "cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit" te vervangen door "beroerte". Na zorgvuldige evaluatie heeft het CHMP overwogen dat deze indicatie aanvaardbaar is. Het LIFE-onderzoek werd in het verleden al geëvalueerd en dit heeft geleid tot de registratie van de uitgebreidere indicatie, dus de vermindering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zoals gemeten door de gecombineerde incidentie van overlijden, beroerte en MI) in plaats van beroerte alleen. Dit is de indicatie die momenteel wordt voorgesteld door de aanvrager en geregistreerd is in 15 lidstaten van de EU. De reden voor deze bredere indicatie is dat het LIFE-onderzoek geen placebogecontroleerd onderzoek was, dat het effect bestudeerde op beroerte alleen vergeleken met placebo, maar een onderzoek met actieve controle, waarin een antihypertensieve behandeling op losartan werd vergeleken met een behandeling op atenolol met een primair samengesteld eindpunt van cardiovasculaire overlijden, beroerte en MI. Dit samengestelde eindpunt kan beschouwd worden als representatief voor CV morbiditeit en mortaliteit en werd in deze indicatie vertaald voor veel geneesmiddelen die besproken werden in het CHMP (bv. statinen).

Ten tijde van het onderzoek bleek bètablokkade alleen of samen met diuretica het optreden van veel CV voorvallen te verminderen met 15-45 %. In het LIFE-onderzoek werd een aanvullend voordeel opgemerkt met betrekking tot beroerte voor de strategie op basis van losartan en de effecten waren vergelijkbaar voor mortaliteit door MI en CV aandoeningen, wat erop wijst dat het aangetoonde gunstige effect van bètablokkade op CV morbiditeit en mortaliteit over het algemeen ook aanwezig was bij losartan.

Sindsdien werd het gunstige effect van atenolol met betrekking tot CV morbiditeit en mortaliteit betwist. Een recent overzichtsartikel in de BMJ toont aan dat specifiek het preventieve effect van atenolol op beroerte lager is dan voor andere antihypertensiva; RR van 1,26 (95 % BI: 1,15 tot 1,38). Als gevolg brengt de waargenomen risicoreductie van 25 % met losartan t.o.v. atenolol het beschermende effect van losartan op beroerte binnen hetzelfde bereik als voor andere antihypertensiva.

Daarom werd de voorgestelde indicatie beschouwd als aanvaardbaar na een meerderheidsstemming in het plenaire CHMP en dit wordt ondersteund door de volgende formulering: “reductie van het risico op beroerte bij hypertensieve patiënten met hypertrofie van de linkerhartkamer, gedocumenteerd door ecg”.

- Renale bescherming bij patiënten met type 2 diabetes en proteïnurie

Het CHMP heeft de verhouding baten/risico van deze indicatie als positief beoordeeld. De voorgestelde indicatie is gebaseerd op de resultaten van het RENAAL-onderzoek, waar het effect van losartan werd onderzocht op een samengesteld primair eindpunt van renale eindpunten en mortaliteit bij patiënten met type 2 diabetes mellitus met proteïnurie. De behandeling met losartan leidde, vergeleken met placebo, tot een risicoreductie van 16,1 % in het aantal patiënten dat het primaire samengestelde eindpunt bereikte. Er was ook een significante risicoreductie voor verdubbeling van de serumcreatinineconcentratie en voor terminaal nierfalen in de patiëntengroep behandeld met losartan. Deze bevindingen werden beschouwd als klinisch relevant voor deze groep patiënten. Daarom heeft het CHMP voorgesteld dat de formulering van de indicatie als volgt gewijzigd moet worden “Behandeling van nieraandoeningen bij patiënten met hypertensie en type 2 diabetes mellitus met proteïnurie > 0,5 g/dag als onderdeel van een antihypertensieve behandeling” om de inclusiecriteria van het RENAAL-onderzoek te weerspiegelen.

- Hartfalen (als tweede lijn, wanneer ACE-remmers ongeschikt zijn).

Het CHMP was bezorgd dat de baten/risicoverhouding van deze indicatie niet voldoende bewezen is. Deze indicatie is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van het klinische onderzoek ELITE I en II. Het CHMP oordeelde dat de gegevens uit deze onderzoeken niet zouden volstaan om het geclaimde voordeel aan te tonen. ELITE I wees op een risicoreductie voor mortaliteit door hartfalen bij patiënten op losartan, vergeleken met captopril, maar ELITE II was niet opgezet om een gelijke werkzaamheid tussen losartan en captopril aan te tonen. Bovendien leverde het onderzoek geen informatie op over het effect dat hogere doses losartan (hoger dan 50 mg) zouden kunnen hebben op een betere werkzaamheid. Belangrijk is dat een lopend onderzoek (HEAAL) waarin 50 mg en 150 mg losartan vergeleken worden bij patiënten met hartfalen, relevante informatie kan opleveren over de dosering en andere open vragen kan beantwoorden, zoals de negatieve resultaten waargenomen bij patiënten op bètablokkers en losartan.

Na een meerderheidsstemming in het plenaire CHMP heeft het CHMP aanbevolen de volgende formulering voor te stellen om de gegevens van ELITE I en II te weerspiegelen, in een tweedelijsindicatie: “Behandeling van chronisch hartfalen (bij patiënten van 60 jaar of ouder), wanneer behandeling met ACE-remmers niet geschikt geacht wordt wegens incompatibiliteit of contra-indicaties. Patiënten met hartfalen die stabiel zijn met een ACE-remmer mogen niet overstappen op losartan. De patiënten moeten een linkerventrieklejectiefractie hebben gelijk aan of groter dan 40 % en het chronisch hartfalen moet gestabiliseerd worden door de behandeling van chronisch hartfalen. De combinatie van losartan met een bètablokker moet omzichtig gebruikt worden.”

Contra-indicaties (SPC rubriek 4.3)

Het CHMP heeft geoordeeld dat de volgende contra-indicaties opgenomen moeten worden in de SPC voor Cozaar in alle lidstaten: zwangerschap en borstvoeding; ernstig verminderde leverfunctie; angina pectoris; myocardinfarct; cerebrovasculaire aandoening; nierslagaderstenose; niertransplantatiepatiënten.

Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik (SPC rubriek 4.4)

Het CHMP heeft geoordeeld dat de volgende waarschuwingen opgenomen moesten worden in de SPC voor Cozaar in alle lidstaten: overgevoeligheid; angio-oedeem; chirurgie; anesthesie; hemodialyse; niertransplantatie; zwarte patiënten; obstructieve klepaandoening.

Zwangerschap en borstvoeding

Het CHMP heeft geoordeeld dat de tekst betreffende zwangerschap en borstvoeding in de SPC (rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6) moeten worden aangepast met de resultaten van het rapport van de PhVWP

over ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's) en aanbevelingen over het gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Zwangerschap en borstvoeding moeten gecontra-indiceerd zijn en de gepaste formulering moet worden opgenomen in de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6 van de SPC, en de relevante rubrieken van de patiëntenbijsluiter.

Gebruik van losartan bij kinderen en adolescenten

Op basis van de gegevens voorgelegd tijdens de verwijzingsprocedure volgens artikel 30 en de resultaten van de gezamenlijke EU-projectevaluatie van deze pediatrische gegevens, heeft het CHMP geoordeeld dat de conclusies van het *European Paediatric Worksharing Project* over losartan opgenomen moeten worden in de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2 van de samenvatting van de productkenmerken en de relevante rubrieken van de patiëntenbijsluiter.

De volgende formulering werd toegevoegd aan de SPC in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening:

Pediatrische hypertensie

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van losartan bij kinderen en adolescenten tussen 6 en 16 jaar voor de behandeling van hypertensie (zie 5.1 Farmacodynamische eigenschappen). Beperkte farmacokinetische gegevens zijn beschikbaar bij hypertensieve kinderen ouder dan één maand (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Voor patiënten die tabletten kunnen slikken, is de aanbevolen startdosering 25 mg eenmaal daags bij patiënten > 20 tot < 50 kg. In uitzonderlijke gevallen kan de dosis verhoogd worden tot een maximum van 50 mg éénmaal daags. De dosering moet aangepast worden volgens de respons van de bloeddruk.

Bij patiënten > 50 kg is de gebruikelijke dosis 50 mg eenmaal daags. In uitzonderlijke gevallen kan de dosis aangepast worden tot een maximum van 100 mg eenmaal daags. Doses boven 1,4 mg/kg (of hoger dan 100 mg) per dag werden niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

Losartan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn voor deze patiëntengroep.

Het wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min / 1,73 m², omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie ook rubriek 4.4).

Losartan wordt ook niet aanbevolen voor kinderen met leverinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.4).

De volgende formulering is toegevoegd aan de SPC in rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik:

Hypotensie en verstoord elektrolyten/vochtevenwicht

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis en na een dosisverhoging, kan optreden bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie door een strengediureticumtherapie, zoutbeperkend dieet, diarree of braken. Zulke omstandigheden moeten bijgestuurd worden vóór de toediening van <COZAAR>, of er moet een lagere startdosering gebruikt worden (zie rubriek 4.2). *Dit geldt ook voor kinderen.*

Verstoorde leverfunctie

Op basis van farmacokinetische gegevens die wijzen op een significante stijging in de plasmaconcentraties van losartan bij cirrosepatiënten moet een lagere dosis overwogen worden voor patiënten met een voorgeschiedenis van leverinsufficiëntie. Er is geen therapeutische ervaring met losartan bij patiënten met ernstig leverfalen. Daarom mag losartan niet toegediend worden aan patiënten met ernstig leverfalen (zie de rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Losartan is ook niet aanbevolen voor kinderen met leverfalen (zie rubriek 4.2).

Verstoorde nierfunctie

Als gevolg van de inhibitie van het renine-angiotensinesysteem werden veranderingen in nierfunctie, waaronder nierfalen, gemeld (vooral bij patiënten van wie de nierfunctie afhankelijk is van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, zoals bij ernstige hartinsufficiëntie of bestaande nierdisfunctie). Zoals bij andere geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werden stijgingen in bloedureum en serumcreatinine ook gemeld bij patiënten met bilaterale nierslagaderstenose of stenose van de slagader aan een solitaire nier. Deze veranderingen in nierfunctie kunnen omkeerbaar zijn na het beëindigen van de therapie. Losartan moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met bilaterale nierslagaderstenose of stenose van de slagader aan een solitaire nier.

Losartan wordt niet aanbevolen voor kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m² aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

De nierfunctie moet geregeld gecontroleerd worden tijdens de behandeling met losartan, omdat deze kan verslechteren. Dit geldt vooral wanneer losartan wordt toegediend in aanwezigheid van andere toestanden (koorts, dehydratie) die de nierfunctie kunnen verstoren.

Gelijktijdig gebruik van losartan en ACE-remmers bleek de nierfunctie te verstoren. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

De volgende formulering werd toegevoegd aan de SPC in rubriek 4.8 Bijwerkingen:

Het bijwerkingsprofiel voor pediatrische patiënten lijkt vergelijkbaar te zijn met dat waargenomen bij volwassen patiënten. Er zijn slechts beperkte gegevens voor de pediatrische populatie.

De volgende formulering wordt toegevoegd aan de SPC in rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen:

Pediatrische hypertensie

Het antihypertensieve effect van Cozaar werd bewezen in een klinisch onderzoek met 177 hypertensieve pediatrische patiënten van 6 tot 16 jaar met een lichaamsgewicht > 20 kg en een glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73 m². Patiënten die > 20 kg tot < 50 kg wogen, kregen 2,5, 25 of 50 mg losartan per dag en patiënten die > 50 kg wogen, kregen 5, 50 of 100 mg losartan per dag. Na drie weken had losartantoeediening eenmaal daags de dalbloeddruk verlaagd op een dosis-afhankelijke manier.

Over het geheel gezien was er een dosisafhankelijke respons. De verhouding dosis-repons werd zeer duidelijk in de groep op lage doses vergeleken met de groep op een gemiddelde dosis (periode I: - 6,2 mmHg t.o.v. -11,65 mmHg), maar werd getemperd bij de vergelijking tussen de groep op een gemiddelde dosis met de groep op een hoge dosis (periode I: -11,65 mmHg t.o.v. -12,21 mmHg). De laagste bestudeerde doses van 2,5 mg en 5 mg, equivalent aan een gemiddelde dagelijkse dosis van 0,07 mg/kg, leken geen consistente antihypertensieve werkzaamheid te bieden.

Deze resultaten werden bevestigd tijdens periode II van het onderzoek, waarin patiënten werden gerandomiseerd om door te gaan met losartan of placebo na drie weken behandeling. Het verschil in bloeddrukstijging vergeleken met placebo was het grootst in de groep op een gemiddelde dosis (6,70 mmHg gemiddelde dosis t.o.v. 5,38 mmHg hoge dosis). De stijging in diastolische bloeddruk was dezelfde bij patiënten op placebo en als bij die op voortgezet losartan bij de laagste dosis in elke groep, wat opnieuw erop wijst dat de laagste dosis in elke groep geen significant antihypertensief effect had.

De lange termijneffecten van losartan op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling werden niet bestudeerd. De werkzaamheid op lange termijn van antihypertensieve therapie met losartan in de kinderjaren voor de vermindering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werd ook niet bewezen.

De volgende formulering wordt toegevoegd aan de SPC in rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens:

Farmacokinetiek bij pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van losartan werd onderzocht bij 50 hypertensieve pediatrische patiënten > 1 maand tot < 16 jaar na eenmaal daags orale toediening van ongeveer 0,54 tot 0,77 mg/ kg losartan (gemiddelde doses).

De resultaten toonden aan dat er in alle leeftijdsgroepen een actieve metaboliet gevormd wordt uit losartan. De resultaten toonden ruwweg met elkaar vergelijkbare farmacokinetische parameters voor losartan na orale toediening aan zuigelingen en peuters, kleuters, kinderen en adolescenten. De farmacokinetische parameters voor de metaboliet verschilden aanzienlijker tussen de leeftijdsgroepen. Bij de vergelijking van kleuters met adolescenten werden deze verschillen statistisch significant. De blootstelling was bij zuigelingen/ peuters relatief hoog.

De volgende formulering wordt toegevoegd aan de patiëntenbijsluiters in rubriek 2 Wat u moet weten voordat u Cozaar gebruikt:

Gebruik bij kinderen en adolescenten

<COZAAR> wordt bestudeerd bij kinderen. Spreek erover met uw arts als u meer informatie wenst.

REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- het doel van de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters was,
- de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters voorgesteld door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen beoordeeld werden op basis van de ingediende documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het Comité,
- heeft het CHMP geconcludeerd dat de vergunning voor het in de handel brengen geharmoniseerd kan worden voor de volgende indicaties:
 - behandeling van essentiële hypertensie,
 - behandeling van nieraandoening bij patiënten met hypertensie en type 2 diabetes mellitus met proteïnurie > 0,5 g/dag als onderdeel van een antihypertensieve behandeling,
 - vermindering van het risico op beroerte bij hypertensieve patiënten met hypertrofie van de linkerhartkamer gedocumenteerd door ecg (zie rubriek 5.1 LIFE-onderzoek, ras),
 - behandeling van chronisch hartfalen (bij patiënten van ≥ 60 jaar), wanneer behandeling met ACE-remmers niet geschikt geacht wordt wegens incompatibiliteit, vooral hoest, of contra-indicaties. Patiënten met hartfalen die stabiel zijn met een ACE-remmer mogen niet overstappen op losartan. De patiënten moeten een linkerventrieklejectiefractie hebben van ≤ 40 % en het chronisch hartfalen moet gestabiliseerd worden door behandeling,

- zwangerschap en borstvoeding moeten gecontra-indiceerd zijn en de gepaste formulering moet worden opgenomen in de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6 van de SPC, en de relevante rubrieken van de patiëntenbijsluiter,

- het gebruik van losartan bij pediatrische patiënten moet opgenomen worden in rubrieken 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2 van de SPC, en de relevante rubrieken van de bijsluiter,

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in Bijlage III voor Cozaar en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar en verwante merknamen (zie Bijlage I) 12,5 mg, filmomhulde tabletten.

Cozaar en verwante merknamen (zie Bijlage I) 25 mg, filmomhulde tabletten.

Cozaar en verwante merknamen (zie Bijlage I) 50 mg, filmomhulde tabletten.

Cozaar en verwante merknamen (zie Bijlage I) 100 mg, filmomhulde tabletten.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Cozaar 12,5 mg tablet bevat 12,5 mg losartan (als kaliumlosartan).

Elke Cozaar 25 mg tablet bevat 25 mg losartan (als kaliumlosartan).

Elke Cozaar 50 mg tablet bevat 50 mg losartan (als kaliumlosartan).

Elke Cozaar 100 mg tablet bevat 100 mg losartan (als kaliumlosartan).

Elke Cozaar 12,5 mg tablet bevat 25,5 mg lactosemonohydraat.

Elke Cozaar 25 mg tablet bevat 12,75 mg lactosemonohydraat.

Elke Cozaar 50 mg tablet bevat 25,5 mg lactosemonohydraat.

Elke Cozaar 100 mg tablet bevat 51,0 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Cozaar 12,5 mg

Blauwe, ovale, filmomhulde tabletten, met aan één kant de ingeslagen code 11 en glad aan de andere kant.

Cozaar 25 mg

Witte, ovale, filmomhulde tabletten, met de ingeslagen code 951 aan één kant en glad aan de andere kant.

Cozaar 50 mg

Witte, ovale, filmomhulde tabletten, met aan één kant de ingeslagen code 952 en een breukgleuf aan de andere kant.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen worden gesplitst.

Cozaar 100 mg:

Witte, druppelvormige, filmomhulde tabletten, met aan één kant de ingeslagen code 960 en glad aan de andere kant.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie.
- Behandeling van nierziekte bij 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 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 linkerventrieklejectiefractie ≤ 40 % hebben en moeten met de behandeling van chronisch hartfalen gestabiliseerd zijn.
- Vermindering van het risico op beroerte bij hypertensieve patiënten met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (zie rubriek 5.1: LIFE-studie, ras).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Losartan tabletten moeten ingenomen worden met een glas water.
Cozaar kan met of zonder voedsel worden toegediend.

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. Cozaar kan worden toegediend met andere antihypertensiva, met name diuretica (bijv. hydrochloorthiazide).

Hypertensie bij kinderen

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 en die tabletten kunnen slikken is de aanbevolen dosering 25 mg 1 dd. In uitzonderlijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 50 mg 1dd. 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.

Losartan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 6 jaar oud, omdat de gegevens hierover beperkt zijn.

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m², 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 $\geq 0,5$ 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. Cozaar kan met andere antihypertensiva worden toegediend (bijvoorbeeld diuretica, calciumantagonisten, alfa- of bètablokkers, en centraal werkende middelen) en met insuline en andere veel gebruikte hypoglycemia (bijv. sulfonylureumderivaten, glitazonen en glucosidaseremmers).

Hartfalen

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

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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubrieken 4.4 en 6.1).

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 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 (zwellen 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 Cozaar worden gecorrigeerd, of er moet een lagere aanvangsdosis worden toegepast (zie rubriek 4.2). Dit geldt ook voor kinderen.

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 Cozaar hoger dan in de placebogroep (zie rubriek 4.8 'Hypertensie en type 2 diabetes met nierziekten – Onderzoeken' en 'Postmarketing ervaring – Onderzoeken'). 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 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.

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 tabletten 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 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 patiëntengroep 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.

Galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie, glucose-galactosemalabsorptie

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

Zwangerschap

Tijdens zwangerschap moet losartan niet worden ingesteld. Tenzij voortzetting van de behandeling met losartan essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden, overgezet worden naar andere bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met losartan direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Andere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Zoals is waargenomen met angiotensineconversie-enzymremmers, verlagen losartan en de andere angiotensineantagonisten 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antihypertensiva kunnen de bloeddrukverlagende werking van losartan versterken. Andere middelen die hypotensie veroorzaken zoals tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofen, amifostine: gelijktijdig gebruik met deze middelen die de bloeddruk verlagen, als hoofd- of nevenwerking, 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 (b.v. heparine), kaliumsupplementen of zoutvervangers die kalium bevatten, leiden tot een verhoogd serumkalium. Co-medicatie wordt niet aangeraden.

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 de angiotensinereceptorblokkerende therapie 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, oligohydramniet, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaken (zie ook rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

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 (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

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 gedaan naar de effecten op het vermogen om auto te rijden en 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 behandeling of als de dosis is verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de hieronder genoemde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In gecontroleerd klinisch onderzoek bij zowel essentiële hypertensie, hypertensieve patiënten met linkerventrikelhypertrofie, chronisch hartfalen als bij hypertensie en type 2-diabetes mellitus met nierlijden, was duizeligheid de meest voorkomende bijwerking.

Hypertensie

In gecontroleerd klinisch onderzoek naar essentiële hypertensie met losartan werden de volgende bijwerkingen gemeld:

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, vertigo

Soms: slaperigheid, hoofdpijn, slaapstoornissen

Hartaandoeningen:

Soms: palpaties, angina pectoris

Bloedvataandoeningen:

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

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: buikpijn, obstipatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: asthenie/vermoeidheid, oedeem

Hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij hypertensiepatiënten 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 patiënten 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

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: diarree, misselijkheid, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: urticaria, pruritus, uitslag

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: asthenie/vermoeidheid

Hypertensie en type 2-diabetes met nierziekte

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij type 2-diabetici 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, palpities

Bloedvataandoeningen:

Onbekend: orthostatische hypotensie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Onbekend: diarree

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Onbekend: rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen:

Onbekend: urineweginfecties

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Onbekend: griepachtige verschijnselen

Postmarketing ervaring

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

Maagdarmstelselaandoeningen:

Onbekend: diarree

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis

Onbekend: abnormale leverfuncties

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Onbekend: urticaria, pruritus, uitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Onbekend: myalgie, artralgie

Nierstoornissen:

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).

Onderzoeken:

In gecontroleerd klinisch onderzoek ging toediening van tabletten losartan zelden gepaard met klinisch belangrijke veranderingen in de standaard laboratoriumparameters. Verhogingen van het ALT traden zelden op en verdwenen meestal na stopzetting van de behandeling. Hyperkaliëmie (serumkalium > 5,5 mmol/l) trad in klinische hypertensiestudies bij 1,5 % van de patiënten op. In een klinisch onderzoek bij type 2-diabetici met neuropathie kreeg 9,9 % van de met tabletten losartan behandelde patiënten hyperkaliëmie > 5,5 mEq/l tegen 3,4 % van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.4, 'Gestoorde elektrolytenhuishouding').

In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met hartinsufficiëntie is verhoging van het bloedureum, serumcreatinine en serumkalium gemeld.

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

Verschuiven van intoxicatie

Tot op heden is er geen ervaring met overdosering bij de mens. 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 circulatoire 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 niet 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 (bijv. 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 synthesroute.

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 metaboliet heeft een veel grotere affiniteit voor de AT₁-receptor dan voor de AT₂-receptor. Op basis van gewicht is de actieve metaboliet 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, tripleblind, 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 (b.v. 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 Cozaar 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.

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 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 losartan 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

Elke tablet bevat de volgende hulpstoffen:

microkristallijne cellulose (E460)
lactosemonohydraat
gepregelatineerd zetmeel
magnesiumstearaat (E572)
hydroxypropylcellulose (E463)
hypromellose (E464)

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg en 100 mg bevatten kalium in de volgende hoeveelheden, respectievelijk: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) en 8,48 mg (0,216 mEq).

Cozaar 12,5 mg bevat mogelijk ook carnaubawas (E903), titaandioxide (E171) en indigotine (E132).

Cozaar 25 mg bevat mogelijk ook carnaubawas (E903) en titaandioxide (E171).

Cozaar 50 mg bevat mogelijk ook carnaubawas (E903) en titaandioxide (E171).

Cozaar 100 mg bevat mogelijk ook carnaubawas (E903) en titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 of 500 tabletten. HDPE flesjes met 100 tabletten. Een verpakking met 35 tabletten (21 stuks van de 12,5 mg tablet en 14 stuks van de 50 mg tablet) of 28 tabletten (21 stuks van de 12,5 mg-tablet en 7 stuks van de 50 mg-tablet) is verkrijgbaar in een PVC/PE/PVDC blister.

Cozaar 25 mg - PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7 of 28 tabletten.

Cozaar 50 mg - PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 of 500 tabletten. HDPE flesjes met 100 of 300 tabletten. PVC/aluminiumfolie/nylon blisters in verpakkingen van 10, 14 en 28 tabletten. Een verpakking met 35 tabletten (12 stuks van de 12,5 mg tablet en 14 stuks van de 50 mg tablet) is verkrijgbaar in een PVC/PE/PVDC blister.

Cozaar 100 mg - PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten. HPDE flesjes met 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<{DD maand JJJJ}>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{DD maand JJJJ}>

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar 12,5 mg blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 12,5 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 of 500 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor 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

Bewaar de blister in het doosje.

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking voor Cozaar 12,5 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 12,5 mg filmomhulde tabletten.

Losartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[Nationaal te implementeren]>

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakkig voor Cozaar 12,5 mg HDPE flesjes

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 12,5 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor 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

Bewaren in het oorspronkelijke flesje.

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor Cozaar 12,5 mg HDPE flesje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 12,5 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor 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

Bewaren in het oorspronkelijke flesje

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doosje voor Cozaar 25 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cozaar 25 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 25 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor 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 WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar de blister in het doosje.

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister voor Cozaar 25 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 25 mg filmomhulde tabletten

Losartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[Nationaal te implementeren]>

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar 50 mg blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 50 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 280 of 500 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor 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

Bewaar de blister in het doosje.

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking voor Cozaar 50 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 50 mg filmomhulde tabletten

Losartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[Nationaal te implementeren]>

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar 50 mg HDPE flesjes

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 50 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 of 300 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. 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

Bewaren in het oorspronkelijke flesje.

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor Cozaar 50 mg HDPE flesjes

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 50 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 of 300 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT 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

Bewaren in het oorspronkelijke flesje.

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar 100 mg blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 100 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, of 280 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT 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

Bewaar de blister in het doosje.

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister voor Cozaar 100 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 100 mg filmomhulde tabletten

Losartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[Nationaal te implementeren]>

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar 100 mg HDPE flesje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 100 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT 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 het oorspronkelijke flesje.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VORO 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
--

<[Nationaal te implementeren]>

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor Cozaar 100 mg HDPE flesje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 100 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT 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 het oorspronkelijke flesje.

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

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar 12,5 mg and 50 mg (doordrukverpakking voor titratie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 12,5 mg filmomhulde tabletten
Cozaar 50 mg filmomhulde tabletten

Losartan

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

Elke Cozaar 12,5 mg filmomhulde tablet bevat 12,5 mg kaliumlosartan.
Elke Cozaar 50 mg filmomhulde tablet bevat 50 mg kaliumlosartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 dagen initiatieverpakking

Elke verpakking bevat een totaal van 35 tabletten.

21 filmomhulde tabletten van 12,5 mg en 14 filmomhulde tabletten van 50 mg kaliumlosartan.

Elke verpakking bevat een totaal van 28 tabletten.

21 filmomhulde tabletten van 12,5 mg en 7 filmomhulde tabletten van 50 mg kaliumlosartan.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN 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
--

Bewaar de blister in het doosje.

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
--

<[Nationaal te implementeren]>

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

<[Nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[Nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[Nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Trifold mapje

Blister voor Cozaar 12.5 mg filmomhulde tabletten

Blister voor Cozaar 50 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 12,5 mg filmomhulde tabletten

Cozaar 50 mg filmomhulde tabletten

Losartan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[Nationaal te implementeren]>

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

WEEK 1

(dag 1-7)

1 tablet = 12,5 mg per dag

Gebruik deze kaart eerst

WEEK 2

(dag 8-14)

2 tabletten = 25 mg per dag

WEEK 3

(dag 15-21)

1 tablet = 50 mg per dag

WEEK 4

(dag 22-28)

1 tablet = 50 mg per dag

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Cozaar filmomhulde tabletten 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 uw 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 behoort tot een groep geneesmiddelen die de "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 II-diabetes voor dat de nierfunctie langzamer achteruit gaat. Cozaar wordt gebruikt voor:

- de behandeling van patiënten met hoge bloeddruk (hypertensie)
- bescherming van de nieren bij patiënten met hoge bloeddruk en type 2-diabetes en met in het laboratorium vastgestelde afgenomen nierfunctie en proteïurie (een aandoening met een abnormaal aantal eiwitten in de urine) meer of gelijk aan dan 0,5 gram per dag
- de behandeling van patiënten met een aanhoudende slechte pompfunctie (hartfalen) van het hart als behandeling met bepaalde medicijnen die 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) blijkt COZAAR het risico op een beroerte te verminderen ("LIFE-indicatie")

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U Cozaar INNEEMT

Gebruik Cozaar niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor losartan of een van de andere bestanddelen,
- als uw lever erg slecht werkt,
- als u zwanger bent, denkt te zijn of zwanger wil worden (zie ook 'Zwangerschap en borstvoeding'),

- als u borstvoeding geeft.

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 u heeft onlangs een niertransplantatie ondergaan,
- als uw lever slechter werkt (zie rubrieken 2 'Gebruik Cozaar niet en 3, 'Dosering bij speciale patiëntengroepen')
- als u lijdt aan hartfalen met of zonder een slechte nierfunctie of gelijktijdig bestaande ernstige levensbedreigende hartritmestoornissen. Voorzichtigheid is vooral geboden als u tegelijkertijd wordt behandeld met een zg. beta-blokker.
- als u problemen heeft met uw hartkleppen of de hartspier
- als u aan coronaire hartziekte lijdt (veroorzaakt doordat er minder bloed door de bloedvaten van het hart kan stromen) of cerebrovasculaire ziekte (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, ook geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, of 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 zij uw bloeddruk nog sterker kunnen verlagen. De bloeddruk kan ook door een 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

U mag losartan niet tijdens de eerste 12 weken van de zwangerschap gebruiken, en u moet 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 uw arts direct zeggen. Vóór een geplande zwangerschap moet u worden overgezet naar een geschikte andere behandeling. U moet 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 het vermogen om auto te rijden en machines te gebruiken. Het is onwaarschijnlijk dat Cozaar van invloed is op uw vermogen om auto te rijden of machines te gebruiken. 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 probeert.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Cozaar

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

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 voor zolang als uw arts dat voorschrijft.

Patiënten met hoge bloeddruk

De behandeling begint meestal met 50 mg losartan (een tablet Cozaar 50 mg) eenmaal per dag. 3 tot 6 weken na begin van de behandeling moet het maximale bloeddrukverlagende effect bereikt zijn. Bij sommige patiënten kan de dosis later nog worden verhoogd naar 100 mg losartan (twee tabletten Cozaar 50 mg) eenmaal per dag.

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

Patiënten met hoge bloeddruk en type 2-diabetes

De behandeling begint meestal met 50 mg losartan (een tablet Cozaar 50 mg) eenmaal per dag. De dosis kan later worden verhoogd naar 100 mg losartan (twee tabletten Cozaar 50 mg) eenmaal per dag, afhankelijk van de reactie van uw bloeddruk.

Tabletten losartan kunnen met andere bloeddrukverlagende medicijnen (zoals diuretica, calciumantagonisten, alpha- of beta-blokkers, en centraal werkende middelen) en ook met insuline en andere veelgebruikte medicijnen die de hoeveelheid glucose in uw bloed verlagen (bijvoorbeeld sulfonylureumderivaten, glitazonen en glucosidaseremmers).

Patiënten met hartfalen

De behandeling begint meestal met 12,5 mg losartan (een tablet Cozaar 12,5 mg) 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 (één tablet Cozaar 50 mg) eenmaal per dag bereikt is, afhankelijk van uw aandoening.

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

Dosering in speciale patiëntengroepen

De arts kan een lagere dosis adviseren, vooral als behandeling wordt begonnen bij bepaalde patiënten, zoals zij die met sterke plaspillen worden behandeld,

- 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 losartan niet').

Toediening

De tabletten moeten met een glas water worden ingenomen. U moet proberen uw dagelijkse dosis elke dag rond hetzelfde tijdstip in te nemen. Het is belangrijk dat u Cozaar blijft gebruiken tot uw arts u andere instructies geeft.

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

Als u per ongeluk te veel tabletten inneemt, of als een kind er enkele doorslikt, 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 tablet 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 de tabletten 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 mogelijk met moeilijk slikken of ademen).

Dit is een ernstige maar zeldzame bijwerking die optreedt bij meer dan 1 op de 10.000 patiënten maar minder dan 1 op de 1000 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:	bij meer dan 1 op de 10 patiënten
vaak:	bij 1 op de 100 tot 1 op de 10 patiënten
soms:	bij 1 op de 1000 tot 1 op de 100 patiënten
zelden:	bij 1 op de 10.000 tot 1 op de 1000 patiënten
zeer zelden:	bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten
onbekend:	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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 hart sneller klopt (palpitaties),
- ernstige pijn op de borst (angina pectoris),
- lage bloeddruk (vooral na extreem veel verlies van vocht uit het lichaam, 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 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.

Wanneer een 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 EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaar Cozaar in de oorspronkelijke verpakking.

Open de doordrukverpakking niet totdat u klaar bent om het geneesmiddel te gebruiken.

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.

Elke tablet Cozaar 12,5 mg bevat 12,5 mg losartan (als kaliumlosartan).

Elke tablet Cozaar 25 mg bevat 25 mg losartan (als kaliumlosartan).

Elke tablet Cozaar 50 mg bevat 50 mg losartan (als kaliumlosartan).

Elke tablet Cozaar 100 mg bevat 100 mg losartan (als kaliumlosartan).

De overige ingrediënten zijn: microkristallijne cellulose (E460), lactosemonohydraat, gepregelatineerd zetmeel, magnesiumstearaat (E572), hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464),

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg en 100 mg bevatten kalium in de volgende hoeveelheden: respectievelijk 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) en 8,48 mg (0,216 mEq).

De tabletten Cozaar 12,5 mg bevatten mogelijk ook carnaubawas (E903), titaandioxide (E171), indigotine (E132).

De tabletten Cozaar 25 mg bevatten mogelijk ook carnaubawas (E903), titaandioxide (E171).

De tabletten Cozaar 50 mg bevatten mogelijk ook carnaubawas (E903), titaandioxide (E171).

De tabletten Cozaar 100 mg bevatten mogelijk ook carnaubawas (E903), titaandioxide (E171).

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

Cozaar wordt geleverd als filmomhulde tabletten zonder breukgleuf met 12,5 mg kaliumlosartan.

Cozaar wordt geleverd als filmomhulde tabletten zonder breukgleuf met 25 mg kaliumlosartan.

Cozaar wordt geleverd als filmomhulde tabletten met breukgleuf met 50 mg kaliumlosartan.

Cozaar wordt geleverd als filmomhulde tabletten zonder breukgleuf met 100 mg kaliumlosartan.

Cozaar wordt geleverd in de volgende verpakkingsgroottes:

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210, of 500 tabletten. HDPE flesjes met 100 tabletten. Een verpakking met 35 tabletten (21 stuks van de 12,5 mg-tablet en 14 stuks van de 50 mg-tablet) of 28 tabletten (21 stuks van de 12,5 mg-tablet en 7 stuks van de 50 mg-tablet) en is beschikbaar in een PVC/PE/PVDC doordrukverpakking voor titratie.

Cozaar 25 mg – PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7 of 28 tabletten.

Cozaar 50 mg – PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 of 500 tabletten. HDPE-flesjes met 100 of 300 tabletten. PVC/aluminiumfolie/nylon doordrukverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 10, 14 en 28. Een verpakking met 35 tabletten (21 stuks van de 12,5 mg-tablet en 14 stuks van de 50 mg-tablet) of 28 tabletten (21 stuks van de 12,5 mg-tablet en 7 stuks van de 50 mg-tablet) is beschikbaar in een PVC/PE/PVDC doordrukverpakking voor titratie.

Cozaar 100 mg – PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7, 10 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 of 280 tabletten. HDPE-flesjes met 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Fabrikant

<[Nationaal te implementeren]>

<[Nationaal te implementeren]>

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

België	COZAAR 100 mg
België	COZAAR 50 mg
België	COZAAR 12,5 mg
België	COZAAR CARDIO START
België	LOORTAN 100 mg
België	LOORTAN 50 mg
België	LOORTAN 12,50 mg
België	LOORTAN CARDIO START
Bulgarije	Cozaar
Cyprus	COZAAR
Denemarken	Cozaar, Cozaar Startpakke
Duitsland	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten

Duitsland	LORZAAR 100 mg Filmdabletten
Duitsland	LORZAAR 50 mg Filmdabletten
Duitsland	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmdabletten
Duitsland	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmdabletten
Duitsland	LORZAAR START 12.5 mg Filmdabletten
Duitsland	PINZAAR 100 mg Filmdabletten
Duitsland	PINZAAR 50 mg Filmdabletten
Duitsland	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmdabletten
Estland	Cozaar, Cozaar 12,5 mg
Finland	Cozaar
Frankrijk	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Frankrijk	Cozaar 50 mg scored coated tablets
Griekenland	COZAAR
Hongarije	Cozaar
Ierland	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Ierland	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Ierland	COZAAR 12.5 mg Film-coated Tablets
Italië	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Italië	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italië	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film
Italië	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film
Italië	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italië	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film
Italië	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film
Italië	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film
Italië	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film
Letland	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Letland	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Litouwen	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	"Cozaar 100 mg"
Malta	"Cozaar 50 mg"
Malta	"Cozaar 50 mg"
Malta	pilloli miksija b'rita
Nederland	Cozaar 50
Nederland	Cozaar 100
Noorwegen	Cozaar
Oostenrijk	Cosaar 12,5 mg – Filmdabletten
Oostenrijk	Cosaar 50 mg – Filmdabletten
Oostenrijk	Cosaar 100 mg – Filmdabletten

Polen	COZAAR
Portugal	COZAAR
Portugal	COZAAR 100 mg
Portugal	COZAAR IC
Portugal	COZAAR IC – Titulação
Portugal	LORTAAN IC
Portugal	LORTAAN IC – Titulação
Portugal	LORTAAN
Portugal	LORTAAN 100mg
Roemenië	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg
Slovenië	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Slovenië	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Slovenië	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Spanje	Cozaar 12,5 mg Inicio
Spanje	Cozaar 50 mg
Spanje	Cozaar 100 mg
Verenigd Koninkrijk	COZAAR 50 mg FILM-COATED TABLETS
Verenigd Koninkrijk	COZAAR 25 mg FILM-COATED TABLETS
Verenigd Koninkrijk	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS
IJsland	Cozaar
Zweden	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Zweden	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Zweden	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Zweden	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter

Deze bijsluiter is voorde laatste keer goedgekeurd in