

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u> Losartankalium	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 100 mg - Filmtabletten	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

Bulgarien	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgaria	Cozaar	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Cypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	COZAAR	50MG	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Cypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	COZAAR	100MG	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem The Netherlands	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	100mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	50mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	12.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Frankrike	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Frankrike	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Tyskland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Germany	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Grekland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	12.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Grekland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Grekland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Ungern	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Ungern	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Ungern	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR Film-coated Tablets	12.5mg	12.5mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg		Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg		Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg		Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg		Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg		Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Italien	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg		Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 50 mg comprese rivestite con film	50 mg		Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg		Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Cozaar 50 mg film- coated tablets	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 50 MG	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 50	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 100	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	12.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

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

Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Rumänien	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Şos. Bucureşti-Ploieşti, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bucureşti, România	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 50 mg	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 100 mg	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50MG	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS	25MG	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Norge	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

Norge	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	50 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A
Norge	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	N/A

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV COZAAR MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Cozaar (losartan) ingick i den förteckning över läkemedel för vilka harmoniserade sammanfattningar av produktens egenskaper bör utarbetas som samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)) upprättade enligt artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG. Syftet är att åtgärda skillnader mellan olika nationellt godkända produktresuméer och därmed harmonisera produktresuméerna i hela Europeiska unionen. Losartan är en oralt aktiv angiotensin II-receptorantagonist som verkar på receptorsubtypen AT1 och därmed blockerar effekten av angiotensin II i RAS-systemet (renin-angiotensin). Losartan är indicerat för behandling av hypertoni. Losartan kan även fördröja progressionen av diabetesnefropati och är också indicerat för att fördröja progressionen av njursjukdom hos patienter med typ 2-diabetes, hypertension och mikroalbuminuri (> 30 mg/24 timmar) eller proteinuri (> 900 mg/24 timmar).

De delar som skiljde sig mest i den befintliga produktresumén var avdelning 4.1 Terapeutiska indikationer, avdelning 4.3 Kontraindikationer och avdelning 4.4 Varningar och försiktighetsmått.

Terapeutiska indikationer (avdelning 4.1 i produktresumén)

- Behandling av essentiell hypertoni.

Effekt och säkerhet är väl etablerade för indikationen ”behandling av essentiell hypertoni”. CHMP ansåg därför att denna indikation kan godkännas.

- Minskad risk för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos hypertensiva patienter med vänsterkammarmhypertrofi (”LIFE-indikationen”).

Under hänskjutningsförfarandet föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att indikationen skulle ändras genom att ”kardiovaskulär morbiditet och mortalitet” ersattes med ”stroke”. Efter noggrant övervägande beslutade CHMP att denna indikation kan godkännas. LIFE-studien har utvärderats tidigare, vilket ledde till registrering av den mer omfattande indikationen, dvs. ”minskning av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet” (mätt som den kombinerade incidensen av kardiovaskulär mortalitet, stroke och myokardinfarkt) i stället för enbart ”stroke”. Denna indikation föreslås nu av den sökande och har registrerats i 15 av EU:s medlemsstater. Skälet till den bredare indikationen är att LIFE-studien inte var placebokontrollerad, dvs. en studie där effekten på stroke endast jämförs med placebo, utan var en aktivt kontrollerad studie, där en losartanbaserad hypertoni-behandling jämfördes med en atenololbaserad. Den sammansatta primära ändpunkten var kardiovaskulär mortalitet, stroke och myokardinfarkt. Denna sammansatta ändpunkt kan betraktas som representativ för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet och har resulterat i denna indikation för många läkemedel som har diskuterats inom CHMP (t.ex. statiner).

Vid tidpunkten för studien hade enbart betablockerare, eller betablockerare i kombination med diuretika, visats minska frekvensen av många typer av kardiovaskulära händelser med 15–45 %. I LIFE-studien observerades en ytterligare gynnsam effekt på stroke av den losartanbaserade behandlingsstrategin, och effekterna var likvärdiga för myokardinfarkt och kardiovaskulär mortalitet, vilket tydde på att en generell gynnsam effekt av samma slag som den som hade påvisats för betablockering på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet även förelåg för losartan.

Sedan dess har atenolols gynnsamma effekt på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet kommit att ifrågasättas. En översiktsartikel som nyligen publicerades i BMJ visar att just den förebyggande effekten av atenolol på stroke är mindre än för andra läkemedel mot hypertoni, med en relativ risk (RR) på 1,26 (95 % konfidensintervall (KI): 1,15–1,38). Den observerade 25-procentiga riskreduktionen med losartan jämfört med atenolol innebär därmed att losartan har en strokeförebyggande effekt i samma storleksordning som andra läkemedel mot hypertoni.

CHMP beslutade därför efter majoritetsröstning vid ett plenarmöte att den föreslagna indikationen kunde godkännas. Den stöds med följande formulering: ”minskad risk för stroke hos hypertensiva patienter med vänsterkammahypertrofi som dokumenterats genom EKG”.

-Njurprotektion hos patienter med typ 2-diabetes och proteinuri

CHMP ansåg att fördelarna är större än riskerna för denna indikation. Den föreslagna indikationen bygger på resultat från RENAAL-studien, där losartans effekt undersöktes med en sammansatt primär ändpunkt som utgjordes av renala ändpunkter och mortalitet hos patienter med typ 2-diabetes mellitus med proteinuri. Behandling med losartan gav jämfört med placebo en riskreduktion med 16,1 % av antalet patienter som nådde den sammansatta primära ändpunkten. Dessutom observerades en signifikant riskreduktion för fördubbling av serumkreatinin och för avancerad njurinsufficiens i den patientgrupp som behandlades med losartan. Dessa rön betraktades som kliniskt relevanta för denna patientgrupp. CHMP föreslog därför att indikationen skulle omformuleras till ”Behandling av njursjukdom hos patienter med hypertension och typ 2-diabetes mellitus med proteinuri > 0,5 g/dag som en del av en behandling av hypertoni” för att avspegla inklusionskriterierna i RENAAL-studien.

-Hjärtsvikt (som andrahandsindikation när behandling med ACE-hämmare inte anses lämplig).

CHMP hade betänkligheter på grund av att det inte gick att fastställa tillräckligt väl att fördelarna uppväger riskerna för denna indikation. Indikationen bygger huvudsakligen på resultaten av de kliniska prövningarna ELITE I och ELITE II. CHMP ansåg att data från dessa prövningar kan vara otillräckliga för att påvisa de påstådda fördelarna. ELITE I tydde på en minskad risk för mortalitet på grund av hjärtsvikt hos patienter som tog losartan jämfört med hos patienter som tog kaptopril, men ELITE II hade inte tillräcklig statistisk styrka för att fastställa att losartans effekt var likvärdig med kaptoprils. Vidare gav studien ingen information om huruvida högre doser av losartan (över 50 mg) kunde ha förbättrat effekten. En omständighet av betydelse är att en pågående studie (HEAAL), där effekten av 50 mg och 150 mg losartan jämförs hos patienter med hjärtsvikt, kan ge relevant information om dosering och undanröja andra oklarheter, t.ex. de negativa resultat som observerats hos patienter som behandlas med betablockerare och losartan.

Efter majoritetsröstning vid ett plenarmöte i CHMP rekommenderade kommittén att följande ordalydelse skulle föreslås för en andrahandsindikation, med hänsyn till resultaten från ELITE I- och ELITE II-prövningarna: ”Behandling av kronisk hjärtsvikt (hos patienter från 60 års ålder) när behandling med ACE-hämmare inte anses lämplig på grund av inkompatibilitet eller kontraindikationer. Patienter med hjärtsvikt som har stabiliserats med en ACE-hämmare bör inte byta till losartan. Patienterna skall ha en ejektionsfraktion för vänster kammare som är lika med eller större än 40 % och skall stabiliseras under behandlingen mot kronisk hjärtsvikt. Kombinationer av losartan och en betablockerare skall användas med försiktighet.”

Kontraindikationer (avdelning 4.3 i produktresumén)

CHMP ansåg att följande kontraindikationer bör ingå i produktresumén för Cozaar i alla medlemsstater: Graviditet och amning; Starkt nedsatt leverfunktion; Kärlekskramp; Myokardinfarkt; Hjärt-kärlsjukdom; Njurartärstenos; Njurtransplanterade patienter.

Varningar och försiktighetsmått (avdelning 4.4 i produktresumén)

CHMP ansåg att följande varningar bör ingå i produktresumén för Cozaar i alla medlemsstater: Överkänslighet; Angioödem; Operativa ingrepp; Anestesi; Hemodialys; Njurtransplantation; Svarta patienter; Obstruktiv klaffsjukdom.

Graviditet och amning

CHMP ansåg att den ordalydelse i produktresumén som gäller graviditet och amning (avdelningarna 4.3, 4.4 och 4.6) bör ändras så att utfallet av rapporten från arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP) om ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister samt rekommendationerna om användning under graviditetens första trimester (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) inkluderas. Graviditet och amning skall kontraindikeras och en lämplig ordalydelse skall införas i avdelningarna 4.3, 4.4 och 4.6 i produktresumén samt i relevanta avdelningar i bipacksedeln.

Användning av losartan för behandling av barn och ungdomar

Utifrån data som lämnades in under hänskjutningsförfarandet enligt artikel 30 och utfallet av EU-samarbetsprojektet för bedömning av dessa pediatrika data ansåg CHMP att slutsatserna från European Paediatric Worksharing-projektet om losartan bör införas i avdelningarna 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2 i produktresumén och i relevanta avdelningar i bipacksedeln.

Följande ordalydelse har lagts till i produktresuméns avdelning 4.2 Dosering och administreringssätt:

Hypertension hos barn

Data om losartans effekt och säkerhet för barn och ungdomar i åldern 6–16 år vid behandling av hypertoni är begränsade (se 5.1: Farmakodynamiska egenskaper). Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn över en månads ålder med hypertension (se 5.2: Farmakokinetiska egenskaper).

För patienter som kan svälja tabletter är den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen för patienter mellan 20 och 50 kg. I undantagsfall kan dosen ökas till högst 50 mg en gång dagligen. Dosen skall justeras efter blodtryckssvaret.

För patienter som väger över 50 kg är dosen 50 mg en gång dagligen. I undantagsfall kan dosen justeras till högst 100 mg en gång dagligen. Doser över 1,4 mg/kg (eller över 100 mg) dagligen har inte studerats på pediatrika patienter.

Losartan rekommenderas inte för barn under 6 års ålder, eftersom data för dessa patientgrupper är begränsade.

Losartan rekommenderas inte för barn med en glomerulär filtreringshastighet < 30 ml/min/1,73 m², eftersom inga data finns tillgängliga (se även avdelning 4.4).

Losartan rekommenderas inte heller för barn med nedsatt leverfunktion (se även avdelning 4.4).

Följande lydelse har lagts till i produktresuméns avdelning 4.4 Varningar och försiktighetsmått:

Hypotension och elektrolytobalans/vätskeobalans

Symptomatisk hypotension, särskilt efter den första dosen och efter doshöjning, kan uppträda hos patienter med volym- och/eller natriumbrist efter kraftig diuretisk behandling, saltfattig kost, diarré eller kräkning. Dessa tillstånd bör korrigeras före administrering av <COZAAR>, eller så skall en lägre startdos användas (se avdelning 4.2). *Detta gäller även barn.*

Nedsatt leverfunktion

Utifrån farmakokinetiska data som visar signifikant förhöjd plasmakoncentration av losartan hos cirrospatienter bör en lägre dos övervägas för patienter med en sjukdomshistoria med nedsatt leverfunktion. Det finns ingen erfarenhet av losartanbehandling av patienter med starkt nedsatt leverfunktion. Därför skall losartan inte ges till patienter med starkt nedsatt leverfunktion (se avdelningarna 4.2, 4.3 och 5.2).

Losartan rekommenderas inte heller för barn med nedsatt leverfunktion (se även avdelning 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Förändringar av njurfunktionen, bland annat njursvikt, har rapporterats som en följd av hämningen av RAS-systemet (särskilt hos patienter vars njurfunktion är beroende av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller vars njurfunktion är nedsatt sedan tidigare). I likhet med vad som rapporterats för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har förhöjda blodurea- och serumkreatinvärden även förekommit hos patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i en njurartär som behandlas med losartan. Dessa förändringar i njurfunktionen kan vara reversibla om behandlingen avbryts. Losartan skall användas med försiktighet på patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i en njurartär.

Losartan rekommenderas inte för barn med en glomerulär filtreringshastighet $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eftersom inga data finns tillgängliga (se även avdelning 4.2).

Njurfunktionen skall kontrolleras regelbundet under behandling med losartan, eftersom den kan försämrats. Detta gäller särskilt om losartan ges i samband med andra sjukdomstillstånd (feber, uttorkning) som kan försämra njurfunktionen.

Samtidig användning av losartan och ACE-hämmare har visats störa njurfunktionen. Därför rekommenderas inte samtidig användning.

Följande lydelse har lagts till i produktresuméns avdelning 4.8 Önskad effekt:

Biverkningsprofilen för pediatrika patienter förefaller vara densamma som för vuxna patienter. Data för den pediatrika populationen är begränsade.

Följande lydelse har lagts till i produktresuméns avdelning 5.1 Farmakodynamiska egenskaper:

Hypertension hos barn

Cozaars blodtryckssänkande effekt fastställdes i en klinisk studie med 177 pediatrika patienter med hypertension i åldrarna 6 till 16 år och med en kroppsvikt över 20 kg och en glomerulär filtreringshastighet $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Patienter som vägde mellan 20 och 50 kg fick antingen 2,5, 25 eller 50 mg losartan per dag och patienter som vägde över 50 kg fick antingen 5, 50 eller 100 mg losartan per dag. Efter tre veckor gav administrering av losartan en gång dagligen en dosberoende sänkning av det undre blodtrycket.

Generellt förelåg en dosrespons. Dosresponsförhållandet var mycket tydligt i lågdosgruppen jämfört med medeldosgruppen (period I: $-6,2 \text{ mmHg}$ jämfört med $-11,65 \text{ mmHg}$), men försvagades vid jämförelse mellan medeldosgruppen och högdosgruppen (period 1: $-11,65 \text{ mmHg}$ jämfört med $-12,21 \text{ mmHg}$). De lägsta doserna i studien, 2,5 mg och 5 mg, motsvarande en genomsnittlig dagsdos på 0,07 mg/kg, verkade inte ge någon konsekvent blodtryckssänkande effekt.

Dessa resultat bekräftades under period II av studien, då patienterna efter tre veckors behandling randomiserades till att fortsätta med losartan eller placebo. Skillnaden i blodtryckshöjning jämfört med placebo var störst i medeldosgruppen ($6,70 \text{ mmHg}$ för medeldosgruppen och $5,38 \text{ mmHg}$ för högdosgruppen). Höjningen av det diastoliska trycket var densamma för patienter som fick placebo som för dem som fortsatte med losartan med den lägsta dosen i varje grupp, vilket åter tyder på att den lägsta dosen i varje grupp inte hade någon signifikant blodtryckssänkande effekt.

Långtidseffekterna av losartan på tillväxt, pubertet och allmän utveckling har inte undersökts. Inte heller har långtidseffekten av blodtryckssänkande behandling med losartan under barndomen med avseende på minskad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet fastställts.

Följande lydelse har lagts till i produktresuméns avdelning 5.2 Farmakokinetiska egenskaper:

Farmakokinetik för pediatrika patienter

Losartans farmakokinetik har undersökts på 50 pediatrika patienter med hypertension mellan 1 månads och 16 års ålder efter oral administrering av ca 0,54–0,77 mg/kg losartan (medeldoser). Resultaten visade att den aktiva metaboliten bildas från losartan i alla åldersgrupper. Resultaten visade ungefär samma farmakokinetiska parametrar för losartan efter oral administrering hos småbarn, förskolebarn, skolbarn och tonåringar. De farmakokinetiska parametrarna för metaboliten skiljde sig mer mellan åldersgrupperna. Vid jämförelse mellan förskolebarn och tonåringar var skillnaderna statistiskt signifikanta. Exponeringen hos småbarn var relativt hög.

Följande lydelse har lagts till i bipacksedelns avdelning 2 Innan du tar Cozaar:

Användning hos barn och ungdomar

<COZAAR> har prövats på barn. Vänd dig till din läkare för mer information.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉER, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

CHMP rekommenderar ändring av det godkännande för försäljning för vilket produktresumé, märkning och bipacksedel finns i bilaga III för Cozaar med synonymer (se bilaga I) av följande skäl:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresuméer, märkning och bipacksedel.
- Produktresuméer, märkning och bipacksedel enligt förslag från innehavaren av godkännandet för försäljning har bedömts utifrån inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.
- CHMP beslutade att godkännandet för försäljning kunde harmoniseras för följande indikationer:
 - Behandling av essentiell hypertoni.
 - Behandling av njursjukdom hos patienter med hypertension och typ 2-diabetes mellitus med proteinuri > 0,5 g/dag som en del av en behandling av hypertoni.
 - Minskad risk för stroke hos hypertensiva patienter med vänsterkammarhypertrofi som dokumenterats genom EKG (Se avdelning 5.1 LIFE-studien, ras).
 - Behandling av kronisk hjärtsvikt (hos patienter från 60 års ålder) när behandling med ACE-hämmare inte anses lämplig på grund av inkompatibilitet, *särskilt hosta*, eller kontraindikation. Patienter med hjärtsvikt som har stabiliserats med en ACE-hämmare bör inte byta till losartan. Patienterna skall ha en ejektionsfraktion för vänster kammare som är $\leq 40\%$ och skall stabiliseras under behandlingen mot kronisk hjärtsvikt.
- Graviditet och amning skall kontraindikeras och en lämplig ordalydelse skall införas i avdelningarna 4.3, 4.4 och 4.6 i produktresumén samt i relevanta avdelningar i bipacksedeln.
- Användning av losartan hos pediatrika patienter skall införas i avdelningarna 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2 i produktresumén och i relevanta avdelningar i bipacksedeln.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar och associerade namn (se bilaga I) 12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar och associerade namn (se bilaga I) 25 mg filmdragerade tabletter
Cozaar och associerade namn (se bilaga I) 50 mg filmdragerade tabletter
Cozaar och associerade namn (se bilaga I) 100 mg filmdragerade tabletter
Cozaar och associerade namn (se bilaga I) 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter

[Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Cozaar 12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg losartan (som kaliumsalt).
En Cozaar 25 mg filmdragerad tablett innehåller 25 mg losartan (som kaliumsalt).
En Cozaar 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg losartan (som kaliumsalt).
En Cozaar 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg losartan (som kaliumsalt).

En Cozaar 12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 25,5 mg laktosmonohydrat.
En Cozaar 25 mg filmdragerad tablett innehåller 12,75 mg laktosmonohydrat.
En Cozaar 50 mg filmdragerad tablett innehåller 25,5 mg laktosmonohydrat.
En Cozaar 100 mg filmdragerad tablett innehåller 51,0 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

[Kompletteras nationellt]

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

Cozaar 12,5 mg tablett

Blå, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 11 och den andra sidan slät.

Cozaar 25 mg tablett

Vit, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 951 och den andra sidan slät.

Cozaar 50 mg tablett

Vit, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 952 och den andra sidan skårad.

<Tabletten kan delas i lika stora delar.>

Cozaar 100 mg tablett

Vit, droppformad, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 960 och den andra sidan slät.

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av essentiell hypertoni.
- Behandling av njursjukdom hos patienter med hypertoni och typ 2-diabetes mellitus med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag som del i en blodtryckssänkande behandling.

- Behandling av kronisk hjärtsvikt (hos patienter ≥ 60 år) när behandling med ACE-hämmare inte är lämpligt på grund av biverkningar, *särskilt hosta*, eller kontraindikation. Patienter med hjärtsvikt som uppnått tillfredsställande effekt med en ACE-hämmare bör inte byta behandling till losartan. Patienterna ska ha en ejektionsfraktion $\leq 40\%$ och ska vara kliniskt stabila i sin kroniska hjärtsvikt vid insättandet.
- För att minska risken för stroke hos patienter med hypertoni och vänsterkammarmhypertrofi, dokumenterad genom EKG (se avsnitt 5.1: LIFE-studien, Etniskt ursprung).

4.2 Dosering och administreringsätt

Losartan-tabletter ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

Cozaar kan tas med eller utan föda.

Hypertoni

Vanlig start- och underhållsdos är 50 mg en gång dagligen för de flesta patienter. Maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 3-6 veckor efter påbörjad behandling. Hos vissa patienter kan ytterligare blodtryckssänkning erhållas genom att öka dosen till 100 mg en gång dagligen (på morgonen). Cozaar kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel, särskilt med diuretika (t ex hydroklortiazid).

Barn med hypertoni

Data avseende säkerhet och effekt är begränsade för losartan hos barn och ungdomar i åldern 6-16 år för behandling av hypertoni (se avsnitt 5.1: Farmakodynamiska egenskaper).

Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga hos hypertensiva barn över en månads ålder (se avsnitt 5.2: Farmakokinetiska egenskaper).

Till patienter som kan svälja tabletter, är den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen hos patienter som väger >20 till <50 kg. I speciella fall kan dosen ökas till maximalt 50 mg en gång dagligen. Dosen ska justeras i enlighet med blodtryckssvar.

Hos patienter som väger >50 kg är startdosen 50 mg en gång dagligen. I speciella fall kan dosen ökas till maximalt 100 mg en gång dagligen. Doser över 1,4 mg/kg (eller över 100 mg) dagligen har inte studerats hos barn.

Losartan rekommenderas inte för användning till barn under 6 års ålder, då data för denna patientgrupp är begränsade.

Losartan rekommenderas inte till barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m² då det inte finns tillgängliga data (se även avsnitt 4.4).

Losartan rekommenderas inte heller till barn med nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.4).

Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes mellitus och proteinuri $\geq 0,5$ g/dag

Vanlig startdos är 50 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 100 mg en gång dagligen baserat på blodtryckssvar en månad efter påbörjad behandling och därefter. Cozaar kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (t ex diuretika, kalciumflödeshämmare, alfa- eller betablockare och centralt verkande läkemedel) såväl som insulin och andra vanligen använda hypoglykemiska läkemedel (t ex sulfonureider, glitazoner och glukosidashämmare).

Hjärtsvikt

Vanlig startdos hos patienter med hjärtsvikt är 12,5 mg Cozaar en gång dagligen. Dostitrering sker vanligtvis med en veckas intervall (dvs 12,5 mg dagligen, 25 mg dagligen, 50 mg dagligen) upp till vanlig underhållsdos om 50 mg en gång dagligen, med ledning av vad patienten tolererar.

För att minska risk för stroke hos patienter med hypertoni och vänsterkammarmhypertrofi, dokumenterad genom EKG

Vanlig startdos är 50 mg Cozaar en gång dagligen. Baserat på blodtryckssvar rekommenderas tillägg av en låg dos hydroklortiazid och/eller en ökning av Cozaar till 100 mg en gång dagligen.

Patienter med minskad blodvolym

Hos patienter med minskad blodvolym (dvs hos patienter som behandlas med hög dos diuretika) bör en lägre startdos på 25 mg en gång dagligen övervägas (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njursjukdom och patienter i hemodialys

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som genomgår hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En lägre dos bör övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan är därför kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Äldre

Även om en inledande behandling med 25 mg kan övervägas hos patienter över 75 år, är dosjustering vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.4 och 6.1).

Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Amning (se avsnitt 4.6).

Kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Angioödem. Patienter med angioödem i anamnesen (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) bör följas noggrant (se avsnitt 4.8).

Hypotoni vid elektrolyt-/vätskerubbningar

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen eller vid dosökning, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller saltbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Cozaar påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras eller startdosen sänkas (se avsnitt 4.2). Detta gäller även barn.

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanliga hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och bör åtgärdas. I en klinisk studie utförd på patienter med typ 2-diabetes och nefropati, var förekomsten av hyperkalemi högre i Cozaar-gruppen jämfört med placebogrupperna (se avsnitt 4.8: Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom, Undersökningar samt Uppföljning efter godkännandet, Undersökningar). Plasmakoncentrationer av kalium såväl som kreatininclearance bör följas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance mellan 30-50 ml/min.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium tillsammans med losartan rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetisk data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör en lägre dos övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Losartan ska därför inte ges till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Losartan rekommenderas inte till barn med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Som en följd av hämningen av renin-angiotensinsystemet, har förändringar av njurfunktionen inklusive njursvikt rapporterats (framför allt hos patienter vars njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökning av S-urea och S-kreatinin rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla vid utsättande av behandlingen. Losartan bör användas med försiktighet hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.

Användning hos barn med nedsatt njurfunktion

Losartan rekommenderas inte till barn med glomerulär filtrationshastighet $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ då inga data finns tillgänglig (se även avsnitt 4.2).

Då njurfunktionen kan försämrats bör den följas regelbundet under behandling med losartan. Detta gäller särskilt då losartan ges samtidigt med andra tillstånd (feber, dehydrering) som kan försämra njurfunktionen.

Samtidig användning av losartan och ACE-hämmare har visats kunna försämra njurfunktionen. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med losartan rekommenderas därför inte.

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en överdriven blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom.

Hjärtsvikt

Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan nedsatt njurfunktion, finns det (som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet) en risk för allvarlig arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion. Den terapeutiska erfarenhet av losartan hos patienter med hjärtsvikt och samtidig kraftigt nedsatt njurfunktion, hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass IV), såväl som hos patienter med hjärtsvikt och symtomatisk livshotande hjärtarytmi är otillräcklig. Kombinationen med losartan och β -blockare bör användas med försiktighet (se avsnitt 5.1).

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Graviditet

Behandling med losartan bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med losartan anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med losartan avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Övrigt

Liksom för ACE-hämmare verkar losartan och andra angiotensinantagonister inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninnivå hos den svarta hypertensiva populationen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av losartan. Substanter som inducerar blodtryckssänkning såsom tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: samtidig användning av dessa läkemedel som sänker blodtrycket, som huvudsaklig effekt eller biverkning, kan öka risken för hypotoni.

Losartan metaboliseras huvudsakligen genom cytokrom P450 (CYP)2C9 till den aktiva karboxisyrametaboliten. I en klinisk studie fann man att flukonazol (hämmare av CYP2C9) minskar exponeringen av den aktiva metaboliten med cirka 50%. Man såg att samtidig behandling med losartan och rifampicin (inducerare av metabolismenzym) gav en 40%-ig sänkning av den aktiva metabolitens plasmakoncentration. Den kliniska betydelsen av denna effekt är inte fastställd. Ingen skillnad i exponeringen sågs vid samtidig behandling med fluvastatin (svag hämmare av CYP2C9).

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II-systemet eller dess effekter, kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t ex kaliumsparande diuretika: amilorid, triamteren och spironolakton) eller läkemedel som kan höja kaliumnivåerna (t ex heparin), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig behandling rekommenderas inte.

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Mycket sällsynta fall har även rapporterats för angiotensin II-receptorantagonister. Kombinationen av litium och losartan bör användas med försiktighet. Om kombinationen bedöms vara nödvändig, rekommenderas att litiumnivån i serum följs vid samtidig behandling.

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID-preparat (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister eller diuretika tillsammans med NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Losartan bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Losartan är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med losartan avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med losartan under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se också avsnitt 5.3: Prekliniska säkerhetsuppgifter). Om exponering för losartan förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt losartan bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Uppgift saknas huruvida losartan utsöndras i bröstmjolk hos människa. Losartan utsöndras dock i bröstmjolk hos digivande råttor. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det ammande barnet, är losartan kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och sömnhet tillfälligt kan förekomma vid blodtryckssänkande behandling. Speciellt vid påbörjad behandling eller vid dosökning.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande indelning: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), okänd (kan inte uppskattas från tillgänglig data).

I kontrollerade kliniska studier på essentiell hypertoni, hypertensiva patienter med vänsterkammarhypertrofi, hjärtsvikt, samt även patienter med hypertension och typ 2-diabetes med njursjukdom, var den vanligast förekommande biverkningen yrsel.

Hypertoni

I kontrollerade kliniska studier med losartan på essentiell hypertoni rapporterades följande biverkningar:

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: yrsel, vertigo

Mindre vanlig: somnolens, huvudvärk, sömnstörningar

Hjärtat

Mindre vanlig: palpitationer, angina pectoris

Blodkärl

Mindre vanlig: symptomatisk hypotoni (särskilt hos patienter med minskad blodvolym t ex patienter med svår hjärtsvikt eller kraftigt diuretikabehandlade patienter), dosrelaterade ortostatiska effekter, utslag

Magtarmkanalen

Mindre vanlig: buksmärtor, förstoppning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanlig: asteni, trötthet, ödem

Hypertensiva patienter med vänsterkammarhypertrofi

I en kontrollerad klinisk studie på hypertensiva patienter med vänsterkammarhypertrofi rapporterades följande biverkningar:

Centrala och perifera nervsystemet
Vanlig: yrsel

Öron och balansorgan
Vanlig: vertigo

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanlig: asteni/trötthet

Kronisk hjärtsvikt

I en kontrollerad klinisk studie på patienter med hjärtsvikt rapporterades följande biverkningar:

Centrala och perifera nervsystemet
Mindre vanlig: yrsel, huvudvärk
Sällsynt: parestesier

Hjärtat
Sällsynt: synkope, förmaksflimmer, cerebrovaskulär händelse

Blodkär
Mindre vanlig: hypotoni inkluderande ortostatisk hypotoni

Andningsvägar bröstorg och mediastinum
Mindre vanlig: dyspné

Magtarmkanalen
Mindre vanlig: diarré, illamående, kräkningar

Hud och subkutan vävnad
Mindre vanlig: urtikaria, pruritus, utslag

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Mindre vanlig: asteni/trötthet

Hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom

I en kontrollerad klinisk studie på patienter med typ 2-diabetes och proteinuri (RENAAL-studien, se avsnitt 5.1) var de vanligast rapporterade läkemedelsrelaterade biverkningarna för losartan följande:

Centrala och perifera nervsystemet
Vanlig: yrsel

Blodkär
Vanlig: hypotoni

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanlig: asteni/trötthet

Undersökningar
Vanlig: hypoglykemi, hyperkalemi

Följande biverkningar förekom oftare hos patienter som fick losartan än hos patienter som fick placebo:

Blodet och lymfsystemet
Okänd: anemi

Hjärtat

Okänd: synkope, palpitationer

Blodkär

Okänd: ortostatisk hypotoni

Magtarmkanalen

Okänd: diarré

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Okänd: ryggvärk

Njurar och urinvägar

Okänd: urinvägsinfektion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Okänd: influensaliknande symtom

Uppföljning efter godkännandet

Följande biverkningar har rapporterats efter godkännandet:

Blodet och lymfsystemet

Okänd: anemi, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynt: överkänslighet: anafylaktiska reaktioner, angioödem inkluderande svullnad av larynx och glottis orsakande luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga (vissa av patienterna som upplevde angioödem hade tidigare haft denna biverkning vid behandling med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare), vaskulit inkluderande Henoch-Schönleins purpura

Centrala och perifera nervsystemet

Okänd: migrän

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

Okänd: hosta

Magtarmkanalen

Okänd: diarré

Lever och gallvägar

Sällsynt: hepatit

Okänd: onormal leverfunktion

Hud och subkutan vävnad

Okänd: urtikaria, pruritus, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Okänd: myalgi, artralgi

Njurar och urinvägar

Som en följd av att man hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har förändringar i njurfunktionen inklusive njursvikt rapporterats hos riskpatienter, dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla efter utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Undersökningar

I kontrollerade kliniska studier var kliniskt betydelsefulla förändringar av standardparametrar sällan förenade med administrering av losartan-tabletter. Förhöjda värden av S-ALAT förekom sällan och var vanligen reversibla efter utsättande av behandling. Hyperkalemi (S-kalium >5,5 mmol/l) förekom hos 1,5% av patienter som deltog i hypertonistudier. I en klinisk studie hos patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom utvecklades hyperkalemi >5,5 mmol/l hos 9,9% av patienterna som behandlades med losartan-tabletter respektive 3,4% av patienterna som behandlades med placebo (se avsnitt 4.4, Elektrolytrubbningar).

I en kontrollerad klinisk studie hos patienter med hjärtinsufficiens har förhöjda värden av S-urea, S-kreatinin och S-kalium observerats.

Biverkningsprofilen hos barn liknar biverkningsprofilen hos vuxna patienter. Data på barn är begränsad.

4.9 Överdoser

Symtom vid toxicitet

Erfarenhet av överdosering hos människa saknas. De troligaste tecknen på överdosering, beroende på graden av överdosering, är hypotoni, takykardi, och möjligen bradykardi.

Behandling vid toxicitet

Åtgärder som bör vidtas beror på tiden från intag samt symtomens svårighetsgrad. Stabilisering av cirkulationen bör ges prioritet. Efter peroralt intag är behandling med en avvägd dos aktivt kol indicerad. Efteråt bör en noggrann uppföljning av vitala parametrar genomföras. Vitala parametrar bör korrigeras om nödvändigt.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, ATC kod: C09CA01

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Losartan är en syntetisk peroral angiotensin II-receptor (typ AT₁) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primärt aktiva hormonet hos renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertension. Angiotensin II binder till AT₁-receptorn i olika vävnader (t ex vaskulär glatt muskulatur, binjure, njurar och hjärta) och framkallar en rad viktiga fysiologiska effekter, inkluderande vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation hos glatt muskulatur.

Losartan blockerar selektivt AT₁-receptorn. *In vitro* och *in vivo* blockerar losartan och dess farmakologiskt aktiva karboxylsyrametabolit E-3174 alla fysiologiskt kända effekter av angiotensin II, oavsett ursprung eller syntesväg.

Losartan har ingen agonistaktivitet och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för hjärt-kärlfunktion. Losartan hämmar inte heller ACE (kinase II), det enzym som bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av oönskade bradykininmedierade effekter.

Under behandling med losartan resulterade avlägsnande av angiotensin IIs negativa återkoppling av reninfrisättning i ökad plasma-renin aktivitet (PRA). Ökning av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa ökningsbibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II receptorblockad. Efter utsättande av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivåer till dess utgångsvärden inom 3 dagar.

Både losartan och dess huvudsakliga aktiva metabolit har en större affinitet till AT₁-receptorn än till AT₂-receptorn. Den aktiva metaboliten är 10 till 40 gånger mer aktiv än losartan baserat på viktförhållandet.

Hypertonistudier

I kontrollerade kliniska studier har behandling med losartan en gång dagligen hos patienter med lätt till måttlig essentiell hypertoni visat statistiskt signifikanta sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätningar av blodtrycket 24 timmar efter dosering jämfört med 5-6 timmar efter dosering visade blodtryckssänkning över 24 timmar; den naturliga dygnsrytmen bibehölls. Blodtryckssänkning vid slutet av dosintervallet var 70-80% av den effekt som sågs 5-6 timmar efter dosering.

Utsättning av losartanbehandling hos hypertensiva patienter ledde inte till en hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension"). Trots markanta sänkningar av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydelsefulla effekter på hjärtfrekvensen.

Effekten av losartan är likvärdig hos män och kvinnor samt hos yngre (under 65 års ålder) och äldre hypertensiva patienter.

LIFE-studien

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomiserad, trippel-blind studie med aktiv kontroll, hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammahypertrofi. Patienter randomiserades till losartan 50 mg en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (<140/90 mmHg) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan- eller atenololdosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller β -blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målblodtryck.

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet mätt som en minskning av den kombinerade incidensen av dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant till likvärdiga nivåer i de båda grupperna. Behandling med losartan resulterade i en riskreduktion på 13,0% ($p=0,021$, 95% konfidensintervall 0,77-0,98) jämfört med atenololbehandling hos patienter med det sammansatta effektmåttet. Resultatet berodde huvudsakligen på en signifikant reduktion av strokeincidensen. Behandling med losartan gav en riskreduktion för stroke med 25% jämfört med atenololbehandling ($p=0,001$, 95% konfidensintervall 0,63-0,89). Antal fall av död i hjärt-kärlsjukdom och hjärtinfarkt skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna.

Etniskt ursprung

I LIFE studien hade svarta patienter som behandlades med losartan en högre risk att drabbas av det primära sammansatta effektmåttet dvs kardiovaskulära händelser (t ex hjärtinfarkt, dödlighet i hjärt-kärlsjukdom) och framför allt stroke, jämfört med svarta patienter som behandlades med atenolol.

Resultaten i LIFE-studien för losartan jämfört med atenolol avseende kardiovaskulär morbiditet och mortalitet gäller därför inte för svarta patienter med hypertension och vänsterkammahypertrofi.

RENAAL-studien

The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)-studien var en kontrollerad klinisk studie som genomfördes i hela världen hos 1 513 patienter med typ 2-diabetes och proteinuri, med eller utan hypertension. 751 patients behandlades med losartan.

Målet med studien var att visa en nefroprotektiv effekt med losartankalium utöver nyttan av den blodtryckssänkande effekten.

Patienter med proteinuri och med ett S-kreatininvärde mellan 115-265 $\mu\text{mol/l}$ (1,3-3,0 mg/dl) randomiserades till antingen losartan 50 mg en gång dagligen, upptitrerade om nödvändigt för att uppnå blodtryckssvar, eller till placebo, som tillägg till konventionell blodtryckssänkande behandling exkluderande ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister.

Prövare instruerades till att titrera studieläkemedlet till 100 mg dagligen om lämpligt; 72% av patienterna fick 100 mg dagligen under huvuddelen av tiden. Andra blodtryckssänkande läkemedel (diuretika, kalciumflödeshämmare, alfa- eller betablockare och centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel) var tillåtna som tilläggsbehandling beroende på behoven i de båda grupperna. Patienter följdes upp under 4,6 år (i genomsnitt 3,4 år).

Det primära effektmåttet i studien var sammansatt av fördubblad S-kreatininkoncentration, kronisk njursjukdom (behov av dialys eller njurtransplantation) eller död.

Resultaten visade att behandling med losartan (327 händelser) jämfört med placebo (359 händelser) resulterade i en riskreduktion om 16,1% ($p=0,022$) hos patienter med det primära sammansatta effektmåttet. För följande individuella och kombinerade komponenter av det primära effektmåttet, sågs en signifikant riskreduktion i gruppen som behandlades med losartan; 25,3% riskreduktion av fördubblad S-kreatininkoncentration ($p=0,006$); 28,6% riskreduktion för kronisk njursjukdom ($p=0,002$); 19,9% riskreduktion för kronisk njursjukdom eller död ($p=0,009$); 21,0% riskreduktion för fördubblad S-kreatininkoncentration eller kronisk njursjukdom ($p=0,01$). Ingen signifikant skillnad sågs mellan de två behandlingsgrupperna med avseende på mortalitet oberoende av orsak. Tolerabiliteten för losartan var vanligtvis god i denna studie, vilket visades genom en låg incidens av avbrott i behandling pga biverkningar, som var jämförbar med placebo.

ELITE I- och ELITE II-studierna

I ELITE-studien som genomfördes under 48 veckor på 722 patienter med hjärtsvikt (NYHA Klass II-IV) sågs inga skillnader mellan patienter som behandlades med losartan och de patienter som behandlades med captopril med avseende på det primära effektmåttet på långtidsförändringar av njurfunktionen. Observationen i ELITE-studien, att losartan jämfört med captopril minskade risken för mortalitet, kunde inte visas i den efterföljande ELITE II-studien, vilken beskrivs nedan.

I ELITE II-studien jämfördes losartan 50 mg en gång dagligen (startdos 12,5 mg, ökning till 25 mg och sedan 50 mg en gång dagligen) med captopril 50 mg tre gånger dagligen (startdos 12,5 mg, ökning till 25 mg och sedan 50 mg tre gånger dagligen). Det primära effektmåttet i denna prospektiva studie var mortalitet oberoende av orsak.

I denna studie följde man 3 152 patienter med hjärtsvikt (NYHA Class II-IV) under nästan två år (medianvärde: 1,5 år) för att fastställa om losartan är överlägsen captopril avseende reducerad mortalitet oberoende av orsak. Inga statistiskt signifikanta skillnader observerades mellan losartan och captopril med avseende på det primära effektmåttet, reducerad mortalitet oberoende av orsak.

I båda studierna med aktiv jämförelsegrupp (ej placebo-kontrollerade) hos patienter med hjärtsvikt var tolerabiliteten för losartan bättre än för captopril, mätt genom en signifikant lägre incidens av avbruten behandling pga biverkningar och en signifikant lägre andel patienter som fick hosta.

En ökad mortalitet observerades i ELITE II i den lilla subgrupp (22% av alla hjärtsvikt patienter) som behandlades med β -blockare innan studiestart.

Barn med hypertoni

Den blodtryckssänkande effekten av Cozaar fastställdes i en klinisk studie på 177 barn med hypertension i åldern 6 till 16 år, med en kroppsvikt >20 kg och en glomerulär filtrationshastighet >30 ml/min/1,73m². Patienter som vägde >20 kg till <50 kg fick antingen 2,5 mg, 25 mg eller 50 mg losartan dagligen och patienter som vägde >50 kg fick antingen 5 mg, 50 mg eller 100 mg losartan dagligen. Efter tre veckor resulterade behandling med losartan en gång dagligen i en dosberoende sänkning av dalvärdes-blodtrycket.

Totalt sett observerades en dos-respons. Dos-respons-förhållandet var väldigt uppenbart i lågdos-gruppen jämfört med medeldos-gruppen (period I: -6,2 mmHg respektive -11,65 mmHg) men avklingade när man jämförde medeldos-gruppen med högdos-gruppen (period I: -11,65 mmHg respektive -12,21 mmHg). De lägsta studerade doserna, 2,5 mg och 5 mg, motsvarande i genomsnitt en daglig dos på 0,07 mg/kg, verkade inte kunna ge en jämn blodtryckssänkande effekt. Dessa resultat bekräftades under period II i studien, när patienter efter tre veckors behandling randomiserades till fortsatt losartanbehandling eller placebo. Skillnaden i blodtrycksökning jämfört med placebo var störst i medeldos-gruppen (6,70 mmHg i medeldos respektive 5,38 mmHg i högdos). Stegningen av dalvärdet för diastoliskt blodtryck var dock likvärdig hos patienter som fick placebo och hos de patienter som fortsatt med den lägsta dosen losartan i varje grupp; återigen en antydning att den lägsta dosen i varje grupp inte gav en signifikant blodtryckssänkande effekt.

Långtidseffekt av losartan på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats. Långtidseffekt av blodtryckssänkande behandling med losartan för att sänka kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i barndomen har inte heller fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår första passage-metabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och andra inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgängligheten för losartan-tabletter är cirka 33%. Maximal plasmakoncentration av losartan och dess aktiva metabolit uppnås inom cirka 1 respektive 3-4 timmar.

Distribution

≥99% av såväl losartan som dess aktiva metabolit binds till plasmaprotein, huvudsakligen albumin. Distributionsvolymen av losartan är 34 liter.

Biotransformation

Cirka 14% av intravenös eller peroral dos losartan omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter intravenös eller peroral tillförsel av radioaktivt märkt (^{14}C) losartankalium, hör cirkulerande radioaktivitet i plasma huvudsakligen från losartan och dess aktiva metabolit. Minimal omvandling av losartan till dess aktiva metabolit sågs hos cirka 1% av de studerade individerna.

Utöver den aktiva metaboliten, bildas också inaktiva metaboliter.

Eliminering

Plasma clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 600 ml/min respektive 50 ml/min. Renalt clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 74 ml/min respektive 26 ml/min. Cirka 4% av en peroral dos utsöndras oförändrad i urinen och cirka 6% utsöndras som aktiv metabolit i urinen. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering med losartankalium upp till 200 mg.

Efter peroral administrering avklingar plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit multiexponentiellt med en terminal halveringstid på cirka 2 respektive 6-9 timmar. Vid dosering 100 mg dagligen ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Utsöndringen av losartan och dess metaboliter via både urinen och gallan bidrar till elimineringen. Efter tillförsel av peroral/intravenös dos av radioaktivt märkt (^{14}C) losartan i människa, återfinns cirka 35%/43% av radioaktiviteten i urinen och 58%/50% i feces.

Speciella patientgrupper

Plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit skiljer sig inte nämnvärt mellan äldre och yngre patienter med hypertension.

Plasmakoncentrationerna av losartan var upp till 2 gånger högre hos kvinnor med hypertension än hos män med hypertension, medan plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten inte skiljde sig åt mellan män och kvinnor.

Hos patienter med mild till måttlig alkoholinducerad levercirros var plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga frivilliga män (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Plasmakoncentrationer av losartan ändras inte hos patienter med ett kreatininclearance över 10 ml/minut. Jämfört med patienter med normal njurfunktion är AUC för losartan cirka 2 gånger högre hos patienter som genomgår hemodialys.

Plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten påverkas inte hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som genomgår hemodialys.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

Farmakokinetiken hos barn

Farmakokinetiken för losartan har undersökts hos 50 barn med hypertoni i åldern >1 månad till <16 år vid peroral administrering en gång dagligen, motsvarande cirka 0,54 till 0,77 mg/kg losartan (genomsnittlig dos). Resultaten visade att den aktiva metaboliten bildas från losartan i alla åldersgrupper. Resultaten visade ungefär likvärdiga farmakokinetiska parametrar för losartan efter oral administrering hos spädbarn, småbarn, förskolebarn, skolbarn och ungdomar. De farmakokinetiska parametrarna för metaboliten skilde sig i större utsträckning mellan åldersgrupperna. När man jämförde förskolebarn med ungdomar blev skillnaderna statistiskt signifikanta. Exponeringen i spädbarn/småbarn var förhållandevis hög.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I toxicitetsstudier med upprepade doser inducerade losartan en minskning av röda blodkroppsparametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S-urea-N och tillfälliga stegringar av S-kreatininvärden, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner, sår, erosion och blödningar i magsäckslimhinnan). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet har losartan visats inducera biverkningar på den sena fosterutvecklingen, resulterande i fosterdöd och malformationer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

En tablett innehåller följande hjälpämnen:

mikrokristallin cellulosa (E460)
laktosmonohydrat
pregelatiniserad majsstärkelse
magnesiumstearat (E572)
hydroxipropylcellulosa (E463)
hypromellos (E464)

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg and 100 mg innehåller kalium i följande mängder: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) respektive 8,48 mg (0,216 mEq).

Cozaar 12,5 mg tablett kan också innehålla karnaubavax (E903), titandioxid (E171) och indigokarmin (E132).

Cozaar 25 mg tablett kan också innehålla karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

Cozaar 50 mg tablett kan också innehålla karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

Cozaar 100 mg tablett kan också innehålla karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cozaar 12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 eller 500 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 tabletter.

En upptrappningsförpackning innehållande 35 tabletter (21 tabletter á 12,5 mg tablett och 14 tabletter á 50 mg tablett) eller 28 tabletter (21 tabletter á 12,5 mg tablett och 7 tabletter á 50 mg tablett) finns tillgänglig i PVC/PE/PVDC blisterförpackning.

Cozaar 25 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 7 eller 28 tabletter.

Cozaar 50 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 eller 500 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 eller 300 tabletter. PVC/Alu/nylon blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 10, 14 eller 28 tabletter. En upptrappningsförpackning innehållande 35 tabletter (21 tabletter á 12,5 mg tablett och 14 tabletter á 50 mg tablett) eller 28 tabletter (21 tabletter á 12,5 mg tablett och 7 tabletter á 50 mg tablett) finns tillgänglig i PVC/PE/PVDC blisterförpackning.

Cozaar 100 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, eller 280 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 tabletter.

Eventuell kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}><{DD/månad/ÅÅÅÅ}>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG till Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter blisterförpackning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 12,5 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 eller 500 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG till Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter HDPE burk****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 12,5 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK till Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 12,5 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

N/A

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG till Cozaar 25 mg filmdragerade tabletter blisterförpackning****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Cozaar 25 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 25 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER Cozaar 25 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar 25 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG till Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter blisterförpackning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 50 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 eller 500 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER**5. ÖVRIGT**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG till Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter HDPE burk****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 50 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 eller 300 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK till Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 50 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 eller 300 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG till Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter blisterförpackning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER**5. ÖVRIGT**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG till Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter HDPE burk****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK till Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg losartankalium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG till vikförpackning Cozaar 12,5 mg och 50 mg filmdragerade tabletter (upptrappningsförpackning)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar 50 mg mg filmdragerade tabletter
losartan

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En Cozaar 12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg losartankalium
En Cozaar 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg losartankalium

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 dagars upptrappningsförpackning
Varje förpackning innehåller totalt 35 tabletter:
21 filmdragerade tabletter á 12,5 mg losartankalium och 14 filmdragerade tabletter á 50 mg losartankalium
Varje förpackning innehåller totalt 28 tabletter:
21 filmdragerade tabletter á 12,5 mg losartankalium och 7 filmdragerade tabletter á 50 mg losartankalium

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
VIKFÖRPACKNING
Blister for Cozaar 12.5 mg filmdragerade tabletter
Blister for Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar 50 mg mg filmdragerade tabletter
losartan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

VECKA 1
(dag 1-7)
1 tablett = 12,5 mg dagligen
Använd denna karta först

VECKA 2
(dag 8-14)
2 tabletter = 25 mg en gång dagligen

VECKA 3
(dag 15-21)
1 tablett = 50 mg dagligen

VECKA 4
(dag 22-28)
1 tablett = 50 mg dagligen

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter

Cozaar 25 mg filmdragerade tabletter

Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter

Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter

losartankalium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Cozaar är och vad det används för
2. Innan du tar Cozaar
3. Hur du tar Cozaar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cozaar ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD COZAAR ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Losartan tillhör en grupp läkemedel som kallas angiotensin II-receptorantagonister.

Angiotensin II är ett kroppseget ämne som binder till receptorer i blodkärl och får dessa att dras samman. Detta leder till att blodtrycket stiger. Losartan förhindrar att angiotensin II binds till dessa receptorer, vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sjunker. Losartan förhindrar ytterligare nedsättning av njurfunktionen hos patienter med högt blodtryck och typ 2-diabetes.

Cozaar används:

- för att behandla patienter med högt blodtryck (hypertoni)
- för att skydda njuren hos patienter med högt blodtryck och typ 2-diabetes och som har laboratorievärden som visar på nedsatt njurfunktion och proteinuri $\geq 0,5$ g/dag (ett tillstånd då urinen innehåller onormala proteinmängder)
- för att behandla patienter med kronisk hjärtsvikt, när behandling med specifika läkemedel som kallas ACE-hämmare (blodtryckssänkande läkemedel) inte anses lämpligt av din läkare. Om din hjärtsvikt är stabiliserad med en ACE-hämmare bör du inte byta till losartan
- för att behandla patienter med högt blodtryck och en förtjockning av hjärtväggen. Cozaar har visats minska risken för stroke ("LIFE-indikationen").

2. INNAN DU TAR COZAAR

Ta inte Cozaar

- om du är allergisk (överkänslig) mot losartan eller något av övriga innehållsämnen i Cozaar (listade under avsnitt 6)
- om du har kraftigt nedsatt leverfunktion
- om du är, misstänker att du är eller planerar att bli gravid under behandlingen (se också Graviditet och amning)
- om du ammar.

Var särskilt försiktig med Cozaar

Tala om för din läkare innan du påbörjar behandling;

- om du tidigare har haft angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) (se även avsnitt 4; Eventuella biverkningar)
- om du har varit sjuk med kräkningar eller diarré, som orsakat kraftig salt- och/eller vätskebrist
- om du behandlas med diuretika (läkemedel som ökar urinutsöndringen från dina njurar) eller äter saltfattig kost vilket kan leda till kraftig salt- och vätskeförlust (se avsnitt 3; Dosering hos speciella patientgrupper)
- om du har förträngning eller blockad i blodkärlen som leder till dina njurar eller om du nyligen har genomgått en njurtransplantation
- om du har nedsatt leverfunktion (se avsnitt 2; Ta inte Cozaar om, och avsnitt 3; Dosering hos speciella patientgrupper)
- om du lider av hjärtsvikt med eller utan nedsatt njurfunktion eller samtidig svår livshotande hjärtarytmi. Särskild försiktighet bör iakttas om du behandlas med en β -blockare samtidigt
- om du har problem med dina hjärtklaffar eller din hjärtmuskel
- om du lider av kranskärslsjukdom (orsakad av ett minskat blodflöde i blodkärlen i hjärtat) eller av cerebrovaskulär sjukdom (orsakad av en minskad blodcirkulation i hjärnan)
- om du lider av primär hyperaldosteronism (ett syndrom där dina binjurar bildar för mycket av hormonet aldosteron, orsakad av en rubbning i binjuren).

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, inkluderande örtläkemedel och naturmedel.

Det är särskilt viktigt att tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:

- andra blodtryckssänkande läkemedel då de kan sänka ditt blodtryck ytterligare. Blodtrycket kan också sänkas med något av följande läkemedel/läkemedelsgrupp: tricykliskt antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin
- kaliumsparande läkemedel eller läkemedel som ökar kaliumnivåerna (kaliumsupplement, kaliuminnehållande saltersättning eller kaliumsparande läkemedel såsom vissa diuretika (amilorid, triamteren, spironolakton) eller heparin)
- icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel såsom indometacin, inkluderande COX-2-hämmare (läkemedel mot inflammation och smärta) då de kan minska den blodtryckssänkande effekten av losartan. Om du har en njurfunktionsnedsättning kan samtidig användning av dessa läkemedel leda till en försämrad njurfunktionen
- läkemedel innehållande litium ska inte användas i kombination med losartan utan noggrann uppföljning av din läkare. Särskilda försiktighetsåtgärder (t ex blodprov) kan vara lämpligt.

Intag av Cozaar med mat och dryck

Cozaar kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Du bör inte ta losartan under de 12 första veckorna av din graviditet, och du ska inte ta dem alls efter den 13:e veckan då användning under graviditet kan vara skadligt för det ofödda barnet. Om du blir gravid under behandling med losartan, kontakta din läkare omedelbart. Losartan bör bytas ut mot annat lämpligt läkemedel före planerad graviditet. Du ska inte ta losartan om du ammar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Användning hos barn och ungdomar

Cozaar har studerats på barn. För mer information tala med din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts. Cozaar förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller hantera maskiner. Ta dock i beaktande att, liksom med många andra läkemedel som används för att behandla högt

blodtryck, kan losartan orsaka yrsel och dåsighet hos vissa patienter. Om du upplever yrsel eller dåsighet, rådfråga din läkare innan du utför någon av dessa aktiviteter.

Viktig information om något innehållsämne i Cozaar

Cozaar innehåller laktosmonohydrat. Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR COZAAR

Ta alltid Cozaar enligt läkarens anvisningar. Din läkare avgör lämplig dos av Cozaar, beroende på ditt medicinska tillstånd och om du tar andra läkemedel. Det är viktigt att du fortsätter att ta Cozaar enligt din läkares ordination för att bibehålla en jämn kontroll av ditt blodtryck.

Patienter med högt blodtryck

Behandling inleds vanligtvis med 50 mg losartan (en tablett Cozaar 50 mg) en gång dagligen. Maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 3-6 veckor efter påbörjad behandling. Hos vissa patienter kan dosen sedan ökas till 100 mg losartan (två tabletter Cozaar 50 mg) en gång dagligen. Om du upplever att effekten av losartan är för stark eller för svag, tala med din läkare eller apotekspersonal.

Patienter med högt blodtryck och typ 2-diabetes

Behandling inleds vanligtvis med 50 mg losartan (en tablett Cozaar 50 mg) en gång dagligen. Dosen kan sedan ökas till 100 mg losartan (två tabletter Cozaar 50 mg) en gång dagligen beroende på ditt blodtryckssvar.

Losartan tabletter kan ges tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (t ex diuretika, kalciumflödeshämmare, alfa- eller betablockare och centralt verkande läkemedel) såväl som med insulin och andra vanligen använda läkemedel som sänker blodglukosnivåerna (t ex sulfonureider, glitazoner och glukosidashämmare).

Patienter med hjärtsvikt

Behandling inleds vanligtvis med 12,5 mg losartan (en tablett Cozaar 12,5 mg) en gång dagligen. Beroende på ditt tillstånd, bör dosen ökas steg för steg, veckovis (dvs 12,5 mg dagligen under den första veckan, 25 mg dagligen under den andra veckan, 50 mg dagligen under den tredje veckan), upp till vanlig underhållsdos om 50 mg losartan (en tablett Cozaar 50 mg en gång dagligen).

Vid behandling av hjärtsvikt kombineras ofta losartan med ett diuretika (ett läkemedel som ökar urinutsöndringen från dina njurar) och/eller digitalis (ett läkemedel som hjälper hjärtat att fungera bättre och effektivare) och/eller en β -blockare.

Dosering hos speciella patientgrupper

Läkaren kan ordinera en lägre dos, särskilt vid inledande behandling hos vissa patienter, såsom hos patienter som behandlas med högdosdiuretika, hos patienter med nedsatt leverfunktion eller hos patienter över 75 års ålder. Användning av losartan rekommenderas inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt: Ta inte Cozaar).

Administrering

Losartan tabletter ska sväljas tillsammans med ett glas vatten. Försök att ta din dagliga dos vid samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter ta Cozaar enligt läkarens ordination.

Om du har tagit för stor mängd av Cozaar

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel eller om t ex ett barn fått i sig läkemedlet av misstag kontakta läkare, sjukhus eller Giftinformationscentralen (tfn. 112 i Sverige) för bedömning av risken samt rådgivning. Symtom på överdos är lågt blodtryck, ökad hjärtrytm och möjligen minskad hjärtrytm.

Om du har glömt att ta Cozaar

Om du av misstag missar en daglig dos, ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du har några frågor runt användningen av detta läkemedel, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Cozaar orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om du upplever något av följande, sluta ta losartan-tabletterna och tala med din läkare omedelbart eller uppsök sjukvård:

En allvarlig allergisk reaktion (utslag, klåda, svullnad av bl a ansikte, läppar, mun eller svalg vilket kan orsaka svälj- och andningssvårigheter).

Detta är en allvarlig men sällsynt biverkning, vilken inträffar hos fler än 1 av 10 000 och färre än 1 av 1 000 patienter. Du kan behöva akut medicinsk vård eller sjukhusinläggning.

Följande indelning används för att ange hur ofta biverkningar har rapporterats:

Mycket vanlig: inträffar hos fler än 1 av 10 patienter

Vanlig: inträffar hos fler än 1 av 100 till 1 av 10 patienter

Mindre vanlig: inträffar hos fler än 1 av 1 000 till 1 av 100 patienter

Sällsynt: inträffar hos fler än 1 av 10 000 till 1 av 1 000 patienter

Mycket sällsynt: inträffar hos färre än 1 av 10 000 patienter

Okänd: kan inte uppskattas från tillgänglig data.

Följande biverkningar har rapporterats med Cozaar:

Vanlig

- yrsel
- lågt blodtryck
- kraftlöshet
- trötthet
- lågt blodsocker (hypoglykemi)
- överskott av kalium i blodet (hyperkalemi).

Mindre vanlig

- sömnighet
- huvudvärk
- sömnstörningar
- känsla av att hjärtat slår fort (hjärtklappning)
- kraftig bröstsmärta (angina pectoris)
- lågt blodtryck (särskilt efter kraftig vätskeförlust från kroppen t ex hos patienter med svår hjärtsvikt eller under behandling med högdosdiuretika)
- dos-relaterade ortostatiska effekter såsom blodtrycksfall då man hastigt reser sig upp från liggande eller sittande ställning
- andfåddhet (dyspné)
- buksmärta
- förstoppning
- diarré
- illamående
- kräkningar
- nässelfeber (urtikaria)
- klåda (pruritus)

- utslag
- svullnad (ödem).

Sällsynt

- inflammation i blodkärlen (vaskulit inkluderande Henoch-Schönleins purpura)
- domningar eller stickningar
- svimning
- snabb och oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) och stroke
- inflammation i levern (hepatit)
- förhöjda alaninaminotransferas (S-ALAT)-nivåer, vanligtvis reversibel efter utsättande av behandling.

Okänd

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- minskat antal blodplättar
- migrän
- hosta
- onormal leverfunktion
- muskel- och ledvärk
- förändringar av njurfunktionen (kan vara reversibel efter utsättande av behandling) inkluderande njursvikt
- influensaliknande symtom
- ökning av urea i blodet
- ökning av serumkreatinin och serumkalium hos patienter med hjärtsvikt
- ryggvärk och urinvägsinfektion.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR COZAAR SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen.

Öppna inte blisterförpackningen förrän du ska ta ditt läkemedel.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är losartankalium.

En tablett Cozaar 12,5 mg innehåller 12,5 mg losartankalium.

En tablett Cozaar 25 mg innehåller 25 mg losartankalium.

En tablett Cozaar 50 mg innehåller 50 mg losartankalium.

En tablett Cozaar 100 mg innehåller 100 mg losartankalium.

Övriga innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa (E460), laktosmonohydrat, pregelatiniserad stärkelse, magnesiumstearat (E572), hydroxipropylcellulosa (E463) och hypromellos (E464).

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg and 100 mg innehåller kalium i följande mängder: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) respektive 8,48 mg (0,216 mEq).

Cozaar 12,5 mg tablett kan även innehålla karnaubavax (E903), titandioxid (E171) och indigokarmin (E132).

Cozaar 25 mg tablett kan även innehålla karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

Cozaar 50 mg tablett kan även innehålla karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

Cozaar 100 mg tablett kan även innehålla karnaubavax (E903) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cozaar 12,5 mg tabletter tillhandahålls som oskårade filmdragerade tabletter.

Cozaar 25 mg tabletter tillhandahålls som oskårade filmdragerade tabletter.

Cozaar 50 mg tabletter tillhandahålls som skårade filmdragerade tabletter.

Cozaar 100 mg tabletter tillhandahålls som oskårade filmdragerade tabletter.

Cozaar 12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 eller 500 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 tabletter.
En upptrappningsförpackning innehållande 35 tabletter (21 tabletter á 12.5 mg tablett och 14 tabletter á 50 mg tablett) eller 28 tabletter (21 tabletter á 12.5 mg tablett och 7 tabletter á 50 mg tablett) finns tillgänglig i PVC/PE/PVDC blisterförpackning.

Cozaar 25 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 7 eller 28 tabletter.

Cozaar 50 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 eller 500 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 eller 300 tabletter.
PVC/Alu/nylon blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 10, 14 eller 28 tabletter.
En upptrappningsförpackning innehållande 35 tabletter (21 tabletter á 12.5 mg tablett och 14 tabletter á 50 mg tablett) eller 28 tabletter (21 tabletter á 12.5 mg tablett och 7 tabletter á 50 mg tablett) finns tillgänglig i PVC/PE/PVDC blisterförpackning.

Cozaar 100 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackning med aluminiumförslutning innehållande; 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, eller 280 tabletter. HDPE-burk innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av försäljningstillstånd:

Information:

<[Kompletteras nationellt]>

<[Kompletteras nationellt]>

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

<u>Medlemsstat</u>	<u>Läkemedlets namn</u>
--------------------	-------------------------

Belgien	COZAAR 100 mg
Belgien	COZAAR 50 MG
Belgien	COZAAR 12,5 mg
Belgien	COZAAR CARDIO START

Belgien	LOORTAN 100 mg
Belgien	LOORTAN 50 mg
Belgien	LOORTAN 12,50 mg
Belgien	LOORTAN CARDIO START
Bulgarien	Cozaar
Cypern	COZAAR
Danmark	Cozaar, Cozaar Startpakke
Estland	Cozaar, Cozaar 12,5 mg
Finland	Cozaar 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Finland	Cozaar 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Finland	Cozaar 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Frankrike	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Frankrike	Cozaar 50 mg scored coated tablets
Grekland	COZAAR
Irland	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Irland	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Irland	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets
Island	Cozaar
Italien	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Italien	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film
Lettland	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Lettland	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Litauen	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
	"Cozaar 100 mg"
Malta	pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar 50 mg"
	pilloli miksija b'rita
Nederländerna	Cozaar 50
Nederländerna	Cozaar 100
Norge	Cozaar
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
Rumänien	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg
Slovenien	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Slovenien	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Slovenien	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Spanien	Cozaar 12,5 mg Inicio
Spanien	Cozaar 50 mg
Spanien	Cozaar 100 mg
Storbritannien	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS
Storbritannien	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS
Storbritannien	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS
Sverige	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
Tyskland	CARDOPAL START 12,5 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR 100 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR 50 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR START 12,5 mg Filmdabletten
Tyskland	PINZAAR 100 mg Filmdabletten
Tyskland	PINZAAR 50 mg Filmdabletten
Tyskland	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmdabletten
Österrike	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten
Österrike	Cosaar 50 mg - Filmdabletten
Österrike	Cosaar 100 mg – Filmdabletten

Denna bipacksedel godkändes senast