

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar 12,5 mg, filmomhulde tabletten
Cozaar 50 mg, filmomhulde tabletten
Cozaar 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Cozaar 12,5 mg tablet bevat 12,5 mg kaliumlosartan.
Elke Cozaar 50 mg tablet bevat 50 mg kaliumlosartan.
Elke Cozaar 100 mg tablet bevat 100 mg kaliumlosartan.

Elke Cozaar 12,5 mg tablet bevat 25,25 mg lactosemonohydraat.
Elke Cozaar 50 mg tablet bevat 25,5 mg lactosemonohydraat.
Elke Cozaar 100 mg tablet bevat 51,0 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Cozaar 12,5 mg

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

Cozaar 50 mg

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

De tabletten kunnen in twee gelijke delen worden gesplitst.

Cozaar 100 mg

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen en adolescenten van 6-18 jaar oud.
- Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2-diabetes mellitus met proteïnurie $\geq 0,5$ g/dag als onderdeel van een antihypertensieve behandeling.
- Behandeling van chronisch hartfalen (bij patiënten ≥ 60 jaar), als behandeling met angiotensineconversie-enzym (ACE)-remmers op grond van een onverenigbaarheid, *met name hoest*, of contra-indicatie ongeschikt wordt geacht. Patiënten met hartfalen die met een ACE-remmer gestabiliseerd zijn, moeten niet naar losartan worden overgezet. Patiënten moeten een linkerventrieklejectiefractie ≤ 40 % hebben en onder behandeling klinisch stabiel zijn.

- Vermindering van het risico op beroerte bij volwassen hypertensieve patiënten met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (zie rubriek 5.1: LIFE-studie, ras).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Hypertensie

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

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

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

Hartfalen

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

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

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

Bijzondere populaties

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie

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

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten

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

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Gebruik bij kinderen

Er zijn beperkte gegevens over de effectiviteit en veiligheid van losartan bij kinderen en adolescenten van 6 – 18 jaar oud voor de behandeling van hypertensie (zie rubriek 5.1). Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar bij hypertensieve kinderen ouder dan 1 maand (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten die tussen de 20 en 50 kg wegen en die tabletten kunnen slikken is de aanbevolen dosering 25 mg 1 dd (in uitzonderlijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 50 mg 1 dd). De dosering moet op geleide van de bloeddrukreactie worden aangepast.

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

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

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

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

Gebruik bij ouderen

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

4.3 Contra-indicaties

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

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Ernstige leverfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

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

Hypotensie en gestoorde elektrolyten/vochthuishouding

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis en bij verhoging van de dosis, kan optreden bij patiënten bij wie sprake is van volume- en/of natriumdepletie door krachtige diuretische therapie, zoutbeperkt dieet, diarree of braken. Deze situatie moet voor toediening van losartan worden gecorrigeerd, of er moet een lagere aanvangsdosis worden toegepast (zie rubriek 4.2). Dit geldt ook voor kinderen van 6 -18 jaar oud.

Gestoorde elektrolytenhuishouding

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

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

Leverfunctiestoornis

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

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

Nierfunctiestoornis

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

Gebruik bij kinderen met een nierfunctiestoornis

Losartan wordt niet aanbevolen bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m², omdat hier geen gegevens over zijn (zie rubriek 4.2).

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

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

Niertransplantatie

Er is geen ervaring bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Primaire hyperaldosteronisme

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

Coronaire hartziekten en cerebrovasculaire ziekte

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

Hartfalen

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

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

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

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

Hulpstoffen

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

Zwangerschap

Therapie met losartan moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met losartan noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met losartan onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Andere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Net als met andere geneesmiddelen die angiotensine II of zijn effecten remmen, kan het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die kalium vasthouden (bv. kaliumsparende diuretica: amiloride, triamteren, spironolacton) of die het kalium kunnen verhogen (bv. heparine), kaliumsupplementen of zoutvervangers die kalium bevatten, leiden tot een verhoogd serumkalium. Co-medicatie wordt niet aangeraden.

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

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

ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het controleren van de nierfunctie bij het begin van het gelijktijdig gebruik en periodiek daarna, moet overwogen worden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptor antagonist kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptor antagonist therapie noodzakelijk wordt geacht.

Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptor antagonist onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptor antagonist gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder losartan heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van losartan tijdens het geven van borstvoeding, wordt losartan niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Losartan is in klinisch onderzoek als volgt bestudeerd:

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

In deze klinische studies was de meest voorkomende bijwerking duizeligheid.

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

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

Hypertensie

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

Zenuwstelselaandoeningen:

vaak: duizeligheid, vertigo

soms: slaperigheid, hoofdpijn, slaapstoornissen

Hartaandoeningen:

soms: palpities, angina pectoris

Bloedvataandoeningen:

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

Maagdarmstelselaandoeningen:

soms: buikpijn, obstipatie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

soms: asthenie/vermoeidheid, oedeem

Onderzoeken:

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

Hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie

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

Zenuwstelselaandoeningen:

vaak: duizeligheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

vaak: vertigo

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

vaak: asthenie/vermoeidheid

Chronisch hartfalen

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

Zenuwstelselaandoeningen:

soms: duizeligheid, hoofdpijn

zelden: paresthesie

Hartaandoeningen:

zelden: syncope, atriumfibrilleren, cerebrovasculair accident

Bloedvataandoeningen:

soms: hypotensie, met inbegrip van orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

soms: dyspnoe

Maagdarmsstelselaandoeningen:

soms: diarree, misselijkheid, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen:

soms: urticaria, pruritus, uitslag

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

soms: asthenie/vermoeidheid

Onderzoeken:

soms: verhoogd bloedureum, serumcreatinine en serumkalium is gemeld.

Hypertensie en type 2-diabetes met nierziekte

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

Zenuwstelselaandoeningen:

vaak: duizeligheid

Bloedvataandoeningen:

vaak: hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

vaak: asthenie/vermoeidheid

Onderzoeken:

vaak: hypoglykemie, hyperkaliëmie

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

niet bekend: anemie

Hartaandoeningen:

niet bekend: syncope, palpitaties

Bloedvataandoeningen:

niet bekend: orthostatistische hypotensie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

niet bekend: diarree

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

niet bekend: rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen:

niet bekend: urineweginfecties

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

niet bekend: griepachtige verschijnselen

Onderzoeken:

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

Postmarketing ervaring

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

niet bekend: anemie, trombocytopenie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

niet bekend: tinnitus

Immuunsysteemaandoeningen:

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

Zenuwstelselaandoeningen:

niet bekend: migraine

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

niet bekend: hoest

Maagdarmsstelselaandoeningen:

niet bekend: diarree, pancreatitis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

niet bekend: malaise

Lever- en galaandoeningen:

zelden: hepatitis

niet bekend: abnormale leverfuncties

Huid- en onderhuidaandoeningen:

niet bekend: urticaria, pruritus, uitslag, fotosensitiviteit

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

niet bekend: myalgie, artralgie, rabdomyolyse

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

niet bekend: erectiestoornis/impotentie

Nier- en urinewegaandoeningen:

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

Psychische stoornissen:

niet bekend: depressie

Onderzoeken:

niet bekend: hyponatriëmie

Kinderen

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

4.9 Overdosering

Verschijselen van intoxicatie

De gegevens over een overdosering bij de mens zijn beperkt. De meest waarschijnlijke manifestatie van een overdosis is hypotensie en tachycardie. Als gevolg van parasymphatische (vagale) stimulatie kan bradycardie optreden.

Behandeling van intoxicatie

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

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

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

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

Zowel losartan als de belangrijkste actieve metaboliet heeft een veel grotere affiniteit voor de AT₁-receptor dan voor de AT₂-receptor. Op basis van gewicht is de actieve metaboliet 10 tot 40 maal actiever dan losartan.

Hypertensiestudies

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

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

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

LIFE-studie

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

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

De gemiddelde duur van opvolging was 4,8 jaar.

Het primaire eindpunt was een samengestelde van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gemeten op grond van vermindering van gecombineerde incidentie van cardiovasculaire sterfte, beroerte en myocardinfarct. In beide groepen werd de bloeddruk significant naar een vergelijkbaar niveau verlaagd. Behandeling met losartan gaf een risicoreductie van 13,0 % (p= 0,021, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) versus atenolol voor patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten.

Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een vermindering in de incidentie van beroerte. Behandeling met losartan verminderde het risico op beroerte met 25 % t.o.v. atenolol ($p=0,001$, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequentie van cardiovasculaire sterfte en myocardinfarct was niet significant verschillend tussen de behandelingsgroepen.

Ras

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

RENAAL-studie

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

Het doel van de studie was een nefroprotectief effect van kaliumlosartan aan te tonen naast dat van het gunstige effect van bloeddrukverlaging alleen.

Patiënten met proteïnurie en een serumcreatinine van 115-265 $\mu\text{mol/}$ werden gerandomiseerd naar losartan 50 mg 1 dd, waar nodig getitreerd om een bloeddrukreactie te verkrijgen, of naar placebo, tegen de achtergrond van conventionele antihypertensieve therapie exclusief ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten.

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

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

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

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

ELITE I- en ELITE II-studie

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

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

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

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

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

Kinderen

Hypertensie bij kinderen

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

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

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

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

Bij hypertensieve (N=60) en normotensieve (N=246) kinderen met proteïnurie is het effect van losartan op proteïnurie beoordeeld in een 12-weeks, met placebo en actieve stof (amlodipine) gecontroleerd klinisch onderzoek. Proteïnurie werd gedefinieerd als urinaire eiwit/creatinineratio van $\geq 0,3$. De hypertensieve patiënten (leeftijd 6-18 jaar) werden gerandomiseerd naar hetzij losartan (n=30) of amlodipine (n=30). De normotensieve patiënten (leeftijd 1-18 jaar) werden gerandomiseerd naar hetzij losartan (n=122) of placebo (n=124). Losartan werd gegeven in doses van 0,7 mg/kg tot 1,4 mg/kg (tot een maximumdosis van 100 mg per dag). Amlodipine werd gegeven in doses van 0,05 mg/kg tot 0,2 mg/kg (tot een maximumdosis van 5 mg per dag).

In het algemeen hadden patiënten die losartan kregen na 12 weken behandeling een statistisch significante verlaging t.o.v. baseline in proteïnurie van 36 % versus 1 % verhoging in de

placebo/amlodipinegroep ($p \leq 0,001$). Bij hypertensieve patiënten die losartan kregen, was er een vermindering van de proteïnurie t.o.v. de uitgangswaarde van $-41,5\%$ (95 %-BI $-29,9$; $-51,1$) tegen $+2,4\%$ (95 %-BI $-22,2$; $14,1$) in de amlodipinegroep. De afname van zowel de systolische bloeddruk als de diastolische bloeddruk was in de losartangroep ($-5,5$ / $-3,8$ mmHg) groter dan in de amlodipinegroep ($-0,1$ / $+0,8$ mmHg). Bij normotensieve kinderen werd een geringe bloeddrukverlaging gezien in de losartangroep ($-3,7$ / $-3,4$ mmHg) versus placebo. Er werd geen significante correlatie tussen de afname in de proteïnurie en de bloeddruk opgemerkt, maar het is mogelijk dat de bloeddrukverlaging deels verantwoordelijk was voor de afname van de proteïnurie in de losartangroep. De langetermijneffecten van vermindering van proteïnurie bij kinderen is niet onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Verdeling

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

Biotransformatie

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

Naast de actieve metaboliet worden er ook inactieve metabolieten gevormd.

Eliminatie

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

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

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

Losartan en zijn metabolieten worden zowel met de gal als met de urine uitgescheiden. Na een orale dosis/intraveneuze toediening van ^{14}C -gelabeld losartan bij de mens wordt ongeveer 35 % / 43 % van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 58 % / 50 % in de feces.

Eigenschappen bij patiënten

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

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

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

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

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

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

Farmacokinetiek bij kinderen

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

microkristallijne cellulose (E460)
lactosemonohydraat
gepregelatineerd maïszetmeel
magnesiumstearaat (E572)
hypolose (E463)
hypromellose (E464)

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

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

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

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. HDPE flesjes: bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Het flesje zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 of 500 tabletten en een eenheidsafleververpakking van 28 tabletten voor gebruik in ziekenhuizen. HDPE flesjes met 100 tabletten.

Cozaar 50 mg - PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 of 500 tabletten en eenheidsafleververpakkingen van 28, 56 en 98 tabletten voor gebruik in ziekenhuizen. HDPE flesjes met 100 of 300 tabletten.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN HAARLEM
Nederland

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

Cozaar 12,5 mg: RVG 101836
Cozaar 50 mg: RVG 17617
Cozaar 100 mg: RVG 26791

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: Cozaar 12,5 mg: 22 mei 2008
Cozaar 50 mg: 14 maart 1995
Cozaar 100 mg: 5 maart 2002
Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 14 januari 2010