

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
Yksi tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia (HCTZ).

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 25 mg hydroklooritiatsidia (HCTZ).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: Yksi tabletti sisältää 63,13 mg laktoosimonohydraattia.
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: Yksi tabletti sisältää 88,40 mg laktoosimonohydraattia.
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: Yksi tabletti sisältää 126,26 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteiset tabletit (tabletit)

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
Keltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 717 ja toinen puoli on tasainen tai uurrettu.
Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
Valkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 745 ja toinen puoli on tasainen.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
Vaaleankeltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 747 ja toinen puoli on tasainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon potilaille, joiden verenpaine ei pysy hallinnassa pelkästään losartaanilla tai hydroklooritiatsidilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Losartaania ja hydroklooritiatsidia ei tule käyttää aloitushoitona, vaan potilaille, joiden verenpaine ei

pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään losartaanikaliumilla tai hydroklooritiatsidilla.

Annoksen sovittamiseen suositellaan käytettäväksi valmisteen aineosia (losartaania ja hydroklooritiatsidia) erikseen.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävän hyvin hallinnassa, voidaan harkita siirtymistä suoraan monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteeseen silloin, kun se on hoidon kannalta tarkoituksenmukaista.

Tavanomainen ylläpitoannos on yksi Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa (losartaania 50 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg). Annos voidaan nostaa yhteen Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg tablettiin (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 25 mg) kerran vuorokaudessa potilaille, joilla Cozaar Comp ei saa aikaan riittävää vastetta annoksella 50 mg/12,5 mg. Enimmäisannos on yksi Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kolmen tai neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg tabletti (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg) on saatavana potilaille, joilla annosta on lisätty 100 mg:aan Cozaaria ja jotka tarvitsevat tehokkaamman verenpaineen laskun.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidossa aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Losartaani/hydroklooritiatsiditabletteja ei suositella hemodialyysipotilaille. Losartaani/hydroklooritiatsiditabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt

Neste- ja/tai suolavajaus tulisi korjata ennen losartaani/hydroklooritiatsidihoidon aloittamista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Losartaani/hydroklooritiatsidi on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa ikääntyneitä potilaita.

Pediatriiset potilaat

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Käytöstä lapsille ja nuorille ei ole kokemusta. Siksi losartaania/hydroklooritiatsidia ei saa antaa lapsille ja nuorille.

Antotapa

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte voidaan ottaa yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys losartaanille, sulfonamidijohdannaisille (kuten hydroklooritiatsidille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- Hoitoresistentti hypokalemia tai hyperkalsemia,
- Vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteitä ahtauttava sairaus,
- Vaikeahoitoinen hyponatremia,
- Oireinen hyperurikemia/kihti,
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6),

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min),
- Anuria,
- Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/ 1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Losartaani

Angioedeema

Jos potilaalla on aikaisemmin todettu angioedeemaa (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoamista) hänen tilaansa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.8).

Hypotensio ja pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus

Oireista hypotensiota, erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen, voi esiintyä potilailla, joilla on neste- ja/tai natriumvajausta tehokkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun vuoksi. Nämä tilat on korjattava ennen Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Elektrolyyttihäiriöt

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut, ja ne tulee korjata. Plasman kaliumpitoisuutta sekä kreatiniinipuhdistuma-arvoja on siksi seurattava tarkoin. Potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin, jos hänellä on sydämen vajaatoimintaa ja kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min.

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien valmisteiden (esim. trimetopriimiä sisältävät valmisteet) samanaikaista käyttöä losartaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -tabletteja on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin todettu lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, sillä farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että losartaanin pitoisuus kirroosipotilaiden plasmassa on suurentunut merkittävästi. Losartaanin käytöstä ei ole kokemuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Siksi Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän eston seurauksena on raportoitu muutoksia munuaistoiminnassa, myös munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, kuten vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat).

Kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, veren virtsa-ainepitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua on myös todettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä munuaistoiminnan muutokset saattavat korjautua, kun hoito lopetetaan. Losartaania on annettava varoen molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtaumaa sairastaville.

Munuaisen siirto

Munuaissiirteiden äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä saa vastetta reniini-

angiotensiinijärjestelmän eston kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -tablettien käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei siksi suositella.

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus

Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- ja verisuonitautia ja aivoverisuonisairautta sairastavien verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

Sydämen vajaatoiminta

Muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tavoin valmisteen käyttöön liittyy vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan vaara, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös munuaisten vajaatoiminta.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

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

Etniset erot

Kuten angiotensiinikonvertaasestäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiini II -reseptorin salpaajat alentavat vähemmän mustaihoisten kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien verenpainetta. Tämä saattaa johtua alhaisten reniiniarvojen suuremmasta esiintyvyydestä mustaihoisilla verenpainetautiä sairastavilla potilailla.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Reniiini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hydroklooritiatsidi

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö

Samoin kuin muita verenpainelääkkeitä käytettäessä voi joillakin potilailla ilmetä oireista hypotensiota. Potilaita on tarkkailtava neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöihin viittaavien kliinisten oireiden, esim. nestevajauksen, hyponatremian, hypokloremisen alkaloosin, hypomagnesemian tai hypokalemian havaitsemiseksi. Oireita voi esiintyä, mikäli potilaalla on ripulia tai hän oksentelee. Näiden potilaiden seerumin elektrolyyttipitoisuudet tulee määrittää sopivin väliajoin. Jos potilaalla on turvotusta, hänellä saattaa esiintyä lämpimällä säällä laimenemishyponatremiaa.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5). Piilevä diabetes saattaa puhjeta tiatsidihoidon aikana

ilmeiseksi diabetekseksi.

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan, ja ne saattavat aiheuttaa ajoittain vähäistä seerumin kalsiumpitoisuuden nousua. Huomattava hyperkalsemia saattaa olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi esiintyä veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousua.

Joillakin potilailla tiatsidihoito saattaa edistää hyperurikemian ja/tai kihdin ilmaantumista. Koska losartaani vähentää virtsahapon määrää, losartaani yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa vähentää diureettien aiheuttamaa hyperurikemiaa.

Silmät

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, joka tyypillisesti alkaa tuntien tai viikkojen kuluessa lääkkeen käytön aloittamisesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma saattaa johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen käytön keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti. Nopeaa lääkkeellistä tai leikkauksellista hoitoa saatetaan joutua harkitsemaan, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Riskitekijöitä akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymiselle saattavat olla sulfonamidi- tai penisilliiniallergiat.

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsideja tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, koska se saattaa aiheuttaa intrahepaattisen kolestaasin ja koska pienet neste- ja elektrolyytitasapainon muutokset voivat johtaa maksakoomaan.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -tabletit ovat vasta-aiheisia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-

melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Muut

Tiatsidihoidon yhteydessä saattaa esiintyä yliherkkyysoireita myös potilailla, joilla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa. Systemisen lupus erythematosuksen pahentumista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsidihoidon yhteydessä.

Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Losartaani

Rifampisiinin ja flukonatsolin on raportoitu pienentävän aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Näiden yhteisvaikutusten kliinisiä seurauksia ei ole tutkittu.

Kuten muiden angiotensiini II:n muodostumista tai vaikutuksia estävien lääkkeiden, myös losartaanin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. spironolaktonin, triamterenin, amiloridin), kaliumvalmisteiden, kaliumia sisältävien suolavalmisteiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien valmisteiden (esim. trimetopriimiä sisältävien valmisteiden) kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Kuten muidenkin natriumin eritykseen vaikuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä, litiumin erittyminen saattaa heikentyä. Seerumin litiumpitoisuuksia on siksi seurattava tarkoin, jos litiumsuoloja annetaan samanaikaisesti angiotensiini II -reseptorin salpaajien kanssa.

Kun angiotensiini II -reseptorin antagonisteja annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (selektiivisten COX-2-estäjien, tulehdusta estävinä annoksina annetun asetyylisalisyylihapon ja ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heiketä. Samanaikainen angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai diureettien ja tulehduskipulääkkeiden, käyttö voi suurentaa munuaisten toimintahäiriöiden pahenemisen vaaraa, kuten mahdollista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta etenkin, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikkoa. Tätä lääkeyhdistelmää on annettava varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja jotka saavat hoitoa tulehduskipulääkkeillä, myös selektiivisiä syklo-oksigenaasi-2-estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen antaminen saattaa heikentää munuaisten toimintaa entisestään. Tällaiset vaikutukset ovat yleensä korjautuvia.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit, baklofeeni, amifostiini: näiden joko päävaikutuksenaan tai sivuvaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

Greippimehu sisältää aineosia, jotka estävät CYP450-entsyymien toimintaa. Ne saattavat pienentää losartaanin aktiivisen metaboliitin pitoisuutta, mikä voi heikentää hoidon tehoa. Greippimehun nauttimista on vältettävä losartaani/hydroklooritiatsiditablettien käytön aikana.

Hydroklooritiatsidi

Seuraavilla lääkeaineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa samanaikaisesti käytettynä:

Alkoholi, barbituraatit, huumaavat aineet ja masennuslääkkeet

Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

Diabeteslääkkeet (oraaliset valmisteet ja insuliini)

Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosin sietoon. Diabeteslääkkeen annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia on annettava varoen, koska hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen munuaisten toimintahäiriö aiheuttaa maitohapposidoosin vaaran.

Muut verenpainelääkkeet

Additiivinen vaikutus.

Kolestyramiini ja kolestipoli

Anioninvaihtohartsit huonontavat hydroklooritiatsidin imeytymistä. Kolestyramiinin ja kolestipolin kerta-annokset sitovat hydroklooritiatsidin vähentäen sen imeytymistä maha-suolikanavasta jopa 85 % (kolestyramiini) ja 43 % (kolestipoli).

Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)

Voimakas elektrolyyttikato, erityisesti hypokalemia.

Katekoliamiinit (esim. adrenaliini)

Katekoliamiinien vaikutus saattaa heiketä, mutta ei niin paljon, että se olisi esteenä niiden käytölle.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Herkkyyks lihasrelaksantille saattaa lisääntyä.

Litium

Diureetit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä seurauksena litiumin toksisten vaikutusten riski on suuri. Diureettien samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)

Urikosuuristen lääkevalmisteiden annosta voi olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidien samanaikainen antaminen saattaa lisätä allopurinolista aiheutuvien yliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä.

Antikolinergiset lääkeaineet (esim. atropiini, biperideeni)

Tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuus suurenee, koska ruoansulatuselimistön motiliteetti vähenee ja mahan tyhjenemisnopeus hidastuu.

Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää solunsalpaajien munuaispuhdistumaa ja voimistaa niiden luuydintä lamaavia vaikutuksia.

Salisylaattit

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa suurten salisylaattiannosten yhteydessä salisylaattien toksisia vaikutuksia keskushermostoon.

Metyylidopa

Hemolyyttistä anemiamia on raportoitu yksittäisinä tapauksina, kun hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa on käytetty samanaikaisesti.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito saattaa suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden vaaraa.

Digitalisglykosidit

Tiatsideista aiheutuva hypokalemia tai hypomagnesemia saattaa edistää digitaliksesta aiheutuvien sydämen rytmihäiriöiden ilmaantumista.

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumarvojen ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan, kun losartaania/hydroklooritiatsidia annetaan lääkeaineiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet) sekä seuraavien torsades de pointesia (kammioperäistä takykardiaa) aiheuttavien lääkevalmisteiden (myös joidenkin rytmihäiriölääkkeiden) kanssa, jolloin hypokalemia on torsades de pointes -takykardialle altistava tekijä:

- luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- tietyt antipsykootit (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridili, sisapridi, difemaniili, laskimoon annettava erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, terfenadiini, laskimoon annettava vinkamiini).

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta, koska sen erittyminen vähenee. Jos kalsiumlisien määrääminen potilaalle on välttämätöntä, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja kalsiumin annosta on muutettava sen mukaan.

Vaikutukset laboratorikokeisiin

Koska tiatsidit vaikuttavat kalsiumin aineenvaihduntaan, ne saattavat vaikuttaa lisäkilpirauhasen toimintakokeisiin (ks. kohta 4.4).

Karbamatsepiini

Oireisen hyponatremian vaara. Potilaan tilan kliininen ja biologinen seuranta on tarpeen.

Jodia sisältävät varjoaineet

Jos potilaalla on diureeteista aiheutuvaa nestevajausta, hänellä on akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaara, etenkin jodia sisältävän varjoaineen suurten annosten yhteydessä.

Potilaille on annettava nesteytystä ennen jodia sisältävän varjoaineen antamista.

Amfoterisiini B (parenteraalinen), kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni, suolen liikkeitä stimuloivat laksatiivit tai glykyrritsiini (esiintyy lakritsissa).

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyytitasapainon häiriöitä, etenkin hypokalemiaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen

raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää sikiön ja istukan välistä verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää turvotusten tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat:

Koska ei ole olemassa tietoa Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmisteen käyttöä ei suositella. Imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Suurina annoksina tiatsidit aiheuttavat voimakasta diureesia, joka voi estää rintamaidon muodostumista. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmistetta ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Jos Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -valmistetta käytetään imetyksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että verenpainelääkkeiden käyttöön voi toisinaan liittyä heitehuimausta tai uneliaisuutta, varsinkin hoidon alkuvaiheessa tai annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Losartaanikaliumsua-hydroklooritiatsidihdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu tälle yhdistelmälle ominaisia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin havaittu losartaanikaliumsuaolalla ja/tai hydroklooritiatsidilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla heitehuimaus oli ainoa lääkkitykseen liittyväksi katsottu haittavaikutus, jonka ilmaantuvuus oli losartaani-hydroklooritiatsidilla suurempi kuin plasebolla, ja jota esiintyi vähintään 1 prosentilla potilaista.

Näiden lisäksi on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia sen jälkeen, kun valmiste on tullut markkinoille:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Maksa ja sappi	hepatiitti	harvinainen
Tutkimukset	hyperkalemia, ALAT-arvojen suureneminen	harvinainen

Aineosilla on erikseen käytettynä havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä myös losartaanikaliumin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä:

Losartaani:

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu losartaanilla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	anemia, Henoch–Schönleinin purppura, mustelmat, hemolyysi	melko harvinainen
	trombosytopenia	tuntematon
Sydän	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, kipu rintalastan alueella, rasitusrintakipu, luokan II eteis-kammiokatkos, aivohalvaus, sydäninfarkti, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä, sinusbradykardia, takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä)	melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	kiertohuimaus (vertigo), tinnitus	melko harvinainen
Silmät	näön hämärtyminen, polttava/pistävä tunne silmässä, sidekalvotulehdus, näöntarkkuuden heikkeneminen	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt	yleinen
	ummetus, hammaskipu, suun kuivuminen, ilmavaivat, gastriitti, oksentelu	melko harvinainen
	pankreatiitti	tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat	voimattomuus, väsymys, rintakipu	yleinen
	kasvojen turvotus, turvotus, kuume	melko harvinainen

haitat	flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus	tuntematon
Maksa ja sappi	maksan toiminnan poikkeavuudet	tuntematon
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys: anafylaktiset reaktiot, angioedeema, johon liittyy hengitysteiden tukkeutumista aiheuttava kurkunpään ja äänihuulten turpoaminen ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoaminen. Joillakin näistä potilaista oli aikaisemmin esiintynyt angioedeemaa muiden lääkkeiden, muun muassa ACE:n estäjien, käytön yhteydessä.	harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahaluttomuus, kihti	melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristukset, selkäkipu, alaraajakipu, lihassärky	yleinen
	yläraajakipu, nivelten turpoaminen, polvikipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, hartiakipu, jäykkyys, nivelkipu, niveltulehdus, lonkkakipu, fibromyalgia, lihasten heikkous	melko harvinainen
	rabdomyolyyysi	tuntematon
Hermosto	päänsärky, huimaus	yleinen
	hermostuneisuus, parestesiat, perifeerinen neuropatia, vapina, migreeni, pyörtäminen	melko harvinainen
	makuhäiriö	tuntematon
Psyykkiset häiriöt	unettomuus	yleinen
	ahdistuneisuus, ahdistuneisuushäiriö, paniikkihäiriö, sekavuus, masennus, poikkeavat unet, unihäiriöt, uneliaisuus, muistin heikkeneminen	melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	munuaistoiminnan huononeminen, munuaisten vajaatoiminta	yleinen
	nocturia, tihentynyt virtsaamistarve, virtsatieinfektio	melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	sukupuolivietin heikkeneminen, erektiohäiriö/impotenssi	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä, ylempien hengitysteiden infektio, nenän tukkoisuus, sinuiitti, sinussairaus	yleinen
	epämiellyttävä tunne nielussa, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus, hengenahdistus, keuhkoputkentulehdus, nenäverenvuoto, nuha, keuhkokongestio	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	hiustenlähtö, ihotulehdus, ihon kuivuminen, punoitus, punastelu, valoherkkyys, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, hikoilu	melko harvinainen
Verisuonisto	verisuonitulehdus	melko harvinainen
	annosriippuvaisia ortostaattisia vaikutuksia	tuntematon
Tutkimukset	hyperkalemia, hematokriitti- ja hemoglobiiniarvojen vähäinen pieneneminen, hypoglykemia	yleinen
	seerumin urea- ja kreatiniiniarvojen vähäinen suureneminen	melko harvinainen

	maksan entsyymiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen	hyvin harvinainen
	hyponatremia	tuntematon

Hydroklooritiatsidi

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, purppura, trombosytopenia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	anafylaktinen reaktio	harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahaluttomuus, hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalemia, hyponatremia	melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	unettomuus	melko harvinainen
Hermosto	päänsärky	yleinen
Silmät	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisen näkeminen	melko harvinainen
	suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma	tuntematon
Verisuonisto	nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengityselinsairaudet, pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien	melko harvinainen
	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)	hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	sylikirauhastulehdus, kouristukset, mahan ärsytys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus	melko harvinainen
Maksa ja sappi	keltaisuus (intrahepaattinen kolestaasi), haimatulehdus	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	valoherkkyys, nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	melko harvinainen
	ihon punahukka	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskouristukset	melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)	tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	glukosuria, interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta	melko harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, huimaus	melko harvinainen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyvän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Cozaar Compin/Cozaar Comp Forten yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa erityisiä tietoja. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte -hoito tulee keskeyttää ja potilasta tulee tarkkailla huolellisesti. Mahdollisia toimenpiteitä ovat oksennuttaminen, jos lääke on otettu äskettäin, sekä nestehukan, elektrolyytitasapainon häiriön, maksakooman ja hypotension korjaaminen vakiintunein menetelmin.

Losartaani

Yliannostuksesta ihmisille on vähän tietoa. Todennäköisimpiä oireita ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi esiintyä parasympaattisen hermoston (vagaalisen) stimulaation seurauksena. Jos oireista hypotensiota ilmaantuu, potilaalle on aloitettava oireenmukainen hoito.

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Hydroklooritiatsidi

Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet johtuvat elektrolyyttipuutoksesta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja liiallisen diureesin aiheuttamasta dehydraatiosta. Hypokalemia saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöitä digitaalishoitoa saavilla potilailla.

Toistaiseksi ei ole selvitetty, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu verestä hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA01

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Cozaar Compin/Cozaar Comp Forten aineosilla on osoitettu olevan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus. Yhdistelmävalmisteella aikaansaatu verenpaineen lasku on suurempi kuin kummallakin

aineosalla erikseen, minkä katsotaan johtuvan aineosien toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista. Diureettisen vaikutuksensa johdosta hydroklooritiatsidi lisää plasman reniiniaktiivisuutta, aldosteronin eritystä ja angiotensiini II:n pitoisuutta sekä vähentää seerumin kaliumpitoisuutta. Losartaani estää angiotensiini II:n kaikki fysiologisesti merkittävät vaikutukset. Inhiboimalla aldosteronia se mahdollisesti vähentää hydroklooritiatsidin aiheuttamaa kaliuminmenetystä.

Losartaanilla on osoitettu olevan lievä ja lyhytkestoinen virtsahapon eritystä lisäävä vaikutus. Hydroklooritiatsidin on osoitettu lisäävän jonkin verran veren virtsahappopitoisuutta. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito näyttää lieventävän diureetin aiheuttamaa hyperurikemiaa.

Cozaar Compin/Cozaar Comp Forten verenpainetta alentava vaikutus pysyy yllä läpi vuorokauden. Vähintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Vaikka verenpaine aleni merkittävästi, Cozaar Compilla/Cozaar Comp Fortella ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sydämen sykkeeseen. Kliinisissä tutkimuksissa 12 viikon losartaani 50 mg/hydroklooritiatsidi 12,5 mg -hoito alensi istuma-asennossa ennen seuraavaa annosta mitattua diastolista verenpainetta enimmillään keskimäärin 13,2 mmHg.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte tehoa yhtä hyvin kaikkiin rotuihin kuuluvien, sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte tehoa hypertension vaikeusasteesta riippumatta.

Losartaani

Losartaani on suun kautta otettava, synteettisesti tuotettu angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT₁) salpaaja. Angiotensiini II, voimakas verisuonia supistava aine, on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä osa hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II sitoutuu AT₁-reseptoreihin, joita on monissa kudoksissa (esim. verisuonten sileässä lihaksessa, lisämunuaisissa, munuaisissa ja sydämessä), ja se käynnistää monia tärkeitä biologisia vaikutuksia, kuten verisuonten supistumisen ja aldosteronin vapautumisen. Angiotensiini II stimuloi myös sileälihassolujen lisääntymistä.

Losartaani salpaa selektiivisesti AT₁-reseptoreja. Losartaani ja sen farmakologisesti aktiivinen karboksyylihappometaboliitti, E 3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä angiotensiini II:n vaikutuksia, sen lähteestä tai synteetisistä riippumatta. Losartaanilla ei ole agonistivaikutusta eikä se salpaa muita sydämen ja verisuonten toiminnan säätelyn kannalta merkityksellisiä hormoni reseptoreja eikä ionikanavia. Losartaani ei myöskään estä bradykiniiniä pilkkovan entsyymin, ACE:n (kininaasi II:n), toimintaa. Bradykiniinivälitteisten haitallisten vaikutusten voimistumista ei siis esiinny.

Losartaania käytettäessä reniiniin eritystä estävä angiotensiini II:n negatiivinen palautevaikutus häviää ja plasman reniiniaktiivisuus (PRA) voimistuu. Plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen johtaa plasman angiotensiini II -pitoisuuden suurenemiseen. Näistä vaikutuksista huolimatta verenpainetta alentava teho ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus säilyvät, mikä on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorien salpauksesta. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle 3 vuorokauden kuluessa losartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Sekä losartaanilla että sen tärkeimmällä aktiivisella metaboliitilla on huomattavasti suurempi affiniteetti AT₁-reseptoriin kuin AT₂-reseptoriin. Aktiivinen metaboliitti on 10–40 kertaa aktiivisempi kuin losartaani painon mukaan mitattuna.

Yskän esiintyvyyttä losartaanihoitoa saaneilla verrattuna ACE:n estäjiä saaneisiin potilaisiin erityisesti selvittävässä tutkimuksessa losartaania tai hydroklooritiatsidia saaneiden potilaiden raportoiman yskän esiintyvyys oli samankaltainen ja merkittävästi vähäisempi kuin ACE:n estäjiä saaneilla potilailla. Lisäksi 4131 potilaalla tehdyn 16 kaksoissokkoutetun kliinisen lääketutkimuksen kokonaisanalyysissä spontaanisti raportoidun yskän esiintyvyys oli losartaanihoitoa saaneilla samankaltainen (3,1 %) kuin lumelääkettä (2,6 %) tai hydroklooritiatsidia (4,1 %) saaneilla, kun taas ACE:n estäjiä saaneilla

esiintyvyys oli 8,8 %.

Hypertensiopotilaissa, joilla on ei-diabeettinen proteinuria, losartaani vähentää merkitsevästi proteinuriaa sekä albumiinin ja IgG:n erittymistä virtsaan. Glomerulusfiltraatio pysyy ennallaan ja filtraatiofraktio vähenee losartaanihoidon aikana. Yleensä losartaani pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta (tavallisesti < 0,4 mg/dl). Tämä vaikutus säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

Losartaani ei vaikuttanut autonomisiin reflekseihin eikä sillä ollut pitkäaikaista vaikutusta plasman noradrenaliiniin.

Vasemman kammion vajaatoimintaa sairastaville potilaille 25 mg:n ja 50 mg:n losartaaniannokset saivat aikaan positiivisia hemodynaamisia ja neurohormonaalisia vaikutuksia, jotka näkyivät sydäniindeksin nousuna ja keuhkokapillaarien kiilapaineen, systeemisen verisuonivastuksen, keskimääräisen systeemivieripaineen ja sydämen lyöntitiheyden laskuna sekä vastaavasti verenkierrossa esiintyvien aldosteroni- ja noradrenaliinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypotension esiintyvyys oli annoksesta riippuva.

Hypertensiotutkimukset

Lievää tai keskivaikeaa essentiaalista hypertensiota sairastaville potilaille tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kerran päivässä annettu losartaani alensi systolista ja diastolista verenpainetta tilastollisesti merkitsevästi. Verenpaineen mittaukset 24 tunnin ja 5–6 tunnin kuluttua annoksesta osoittivat, että verenpainetta alentava vaikutus ja luonnollinen vuorokausirytmisi säilyivät läpi vuorokauden. Verenpaineen lasku annosvälin lopussa oli 70–80 % 5–6 tuntia annoksen jälkeen todetusta.

Losartaanihoidon lopettaminen ei aiheuttanut verenpainepotilaille äkillistä verenpaineen nousua (rebound). Huolimatta merkitsevästä verenpaineen laskusta losartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta sydämen sykkeeseen.

Losartaani tehoaa yhtä hyvin sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon.

LIFE-tutkimus

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu kolmoissokkotutkimus, jossa losartaania verrattiin aktiiviseen kontrolliin. Tutkimukseen osallistui 9193 iältään 55–80-vuotiaasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenololia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenololiannos nostettiin tarvittaessa annokseen 100 mg/vrk. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä, lukuun ottamatta ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa.

Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

Ensisijainen päätapahtuma oli yhdistetty sydän- ja verisuoniperäinen sairastuvuus ja kuolleisuus määriteltynä seuraavien tapahtumien ilmaantuvuuden vähenemisenä: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, aivohalvaus ja sydäninfarkti. Verenpaine laski merkitsevästi ja yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Losartaanahoito pienensi atenololihoitoon verrattuna ensisijaisen yhdistetyn päätapahtuman riskiä 13,0 % (p = 0,021; 95 % luottamusväli 0,77–0,98). Tämä johtui pääasiassa aivohalvausten vähenemisestä. Losartaanahoito pienensi aivohalvausriskiä atenololiin verrattuna 25 % (p = 0,001; 95 % luottamusväli 0,63–0,89). Sydän- ja verisuoniperäisten kuolemien ja sydäninfarktien osalta hoitoryhmät eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei tunneta täysin. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon liittyvään munuaisten tubulusmekanismiin suoraan lisäämällä natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen yhtä paljon. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus pienentää plasmatilavuutta, voimistaa plasman reniiniaktiivisuutta ja lisää aldosteronin erittymistä, minkä seurauksena kaliumin ja bikarbonaatin poistuminen elimistöstä virtsan mukana lisääntyy ja seerumin kaliumarvot pienenevät. Reniini-aldosteronijärjestelmä on angiotensiini II -välitteinen, joten angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikainen antaminen pyrkii kumoamaan tiatsididiureetteihin liittyvää kaliumhukkaa.

Suun kautta annettuna hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus alkaa kahden tunnin kuluessa, saavuttaa huippunsa noin neljässä tunnissa ja kestää noin 6–12 tuntia. Verenpainetta alentava vaikutus säilyy jopa 24 tuntia.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin

luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Losartaani

Suun kautta annettu losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihiappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanitablettien systeeminen hyötyosuus on noin 33 %. Losartaanin keskimääräinen huippupitoisuus saavutetaan yhdessä tunnissa ja sen aktiivisen metaboliitin 3–4 tunnissa. Ruoan ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi plasman lääkeainepitoisuuteen, kun lääkevalmistetta annettiin vakioaterian yhteydessä.

Jakautuminen

Losartaani

Sekä losartaani että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat vähintään 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Losartaanin jakaantumistilavuus on 34 litraa. Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan losartaani läpäisee veri-aivoesteen heikosti, jos lainkaan.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veri-aivoestettä, ja sitä erittyy äidinmaitoon.

Biotransformaatio

Losartaani

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun ¹⁴C-merkityn losartaanikaliumannoksen jälkeen plasmassa tavattavan radioaktiivisuuden katsotaan johtuvan pääasiassa losartaanista ja sen aktiivisesta metaboliitista. Noin yhdellä prosentilla tutkituista henkilöistä losartaanin on todettu muuttuvan aktiiviseksi metaboliitiksi vain vähäisessä määrin.

Aktiivisen metaboliitin lisäksi losartaanista muodostuu inaktiivisia metaboliitteja, joista kaksi on butyyliisivuketjun hydroksylaation kautta muodostuneita päämetaboliitteja ja yksi vähäisempi N-2-tetratsoliglukuronidimetaboliitti.

Eliminaatio

Losartaani

Losartaanin plasmapuhdistuma on noin 600 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 50 ml/min. Losartaanin munuaispuhdistuma on noin 74 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 26 ml/min. Suun kautta annetusta losartaaniannoksesta noin 4 % erittyy virtsaan muuttumattomana ja noin 6 % aktiivisena metaboliittina. Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on lineaarinen aina 200 mg:n oraaliseen losartaaniannokseen saakka.

Suun kautta annetun losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet alenevat polyeksponentiaalisesti siten, että niiden terminaaliset puoliintumisajat ovat 2 tuntia ja 6–9 tuntia. Kun losartaania annetaan 100 mg kerran vuorokaudessa, plasmaan ei kerry merkittävästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Losartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä sekä sappeen että virtsaan. Ihmisille suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä losartaaniannoksesta noin 35 % erittyy virtsaan ja 58 % ulosteeseen.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu, vaan erittyy nopeasti munuaisten kautta. Tutkimuksissa, joissa pitoisuuksia plasmassa on seurattu vähintään 24 tuntia, hydroklooritiatsidin puoliintumisaika plasmassa on vaihdellut 5,6 tunnista 14,8 tuntiin. Vähintään 61 % oraalista annoksesta poistuu muuttumattomana elimistöstä 24 tunnin kuluessa.

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet iäkkäiden hypertensiivisten potilaiden plasmassa eivät poikkea merkittävästi nuorten hypertensiivisten potilaiden pitoisuuksista. Eroa ei ole myöskään hydroklooritiatsidin imeytymisessä.

Losartaani

Kun losartaania annettiin suun kautta lievää tai kohtalaista alkoholin aiheuttamaa maksakirroosia sairastaville potilaille, heidän plasmansa losartaanipitoisuus oli 5 kertaa ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus 1,7 kertaa suurempi kuin nuorilla vapaaehtoisilla miehillä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että japanilaisten ja muiden kuin japanilaisten terveiden mieshenkilöiden losartaanin AUC-arvoissa ei ole eroja. Karboksyylihappometaboliitin (E-3174) AUC-arvoissa näyttää kuitenkin olevan eroja näiden kahden ryhmän välillä; japanilaisilla henkilöillä arvot ovat noin 1,5 kertaa suuremmat kuin muilla kuin japanilaisilla henkilöillä. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Losartaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Suun kautta annetun losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta arvioitiin kroonista toksisuutta koskevissa enintään kuuden kuukauden ajan kestäneissä tutkimuksissa rotilla ja koirilla. Tällä lääkeyhdistelmällä näissä tutkimuksissa havaitut muutokset aiheutuivat lähinnä losartaanista. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän antaminen aiheutti veren punasolumuuttujien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä ja seerumin ureatyyppipitoisuuden suurenemista, sydämen painon vähenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja).

Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla rotilla tai kaniineilla ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta. Rotilla havaittiin sikiötoksisuutta, minkä osoitti ylimääräisten kylkiluiden esiintyvyyden vähäinen lisääntyminen F₁-sukupolvella, kun naaraat saivat hoitoa ennen tiineyttä ja koko tiineyden ajan. Kuten losartaanitutkimuksissa havaittiin, sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten munuaistoksisuutta ja sikiökuolemia, todettiin, kun tiineille rotille annettiin losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tiineyden loppuvaiheessa ja/tai laktation aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg ja Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: mikrokiteinen selluloosa (E460), laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, magnesiumstearaatti (E572),

hydroksipropyyliselluloosa (E463),
hypromelloosi (E464).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 4,24 mg (0,108 mmol) kaliumia.
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 8,48 mg (0,216 mmol) kaliumia.
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg -tabletti sisältää 8,48 mg (0,216 mmol) kaliumia.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg ja Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg -tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171), kinoliinikeltaista alumiinilakkaa (E104) ja karnaubavahaa (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg -tabletti sisältää myös titaanidioksidia (E171) ja karnaubavahaa (E903).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

HDPE-purkki

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliokansi. Pakkauksissa on 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 tai 280 tablettia. Kerta-annoksiin jaettavat pakkaukset sairaalakäyttöön. Pakkauksissa on 28, 56 tai 98 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliokansi. Pakkauksissa on 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliokansi. Pakkauksissa on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. Kerta-annoksiin jaettavat pakkaukset sairaalakäyttöön. Pakkauksissa on 28, 56 tai 98 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: 12140

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: 21023

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: 13738

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: 10.6.1996

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: 13.3.2006

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: 29.3.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: 15.3.2010

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: 30.10.2013

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: 15.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
En tablett innehåller 50 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
En tablett innehåller 100 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid (HCTZ).

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
En tablett innehåller 100 mg losartankalium och 25 mg hydroklortiazid (HCTZ).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: en tablett innehåller 63,13 mg laktosmonohydrat.
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: en tablett innehåller 88,40 mg laktosmonohydrat.
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: en tablett innehåller 126,26 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter (tabletter)

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
Gul, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 717 och den andra sidan slät eller skårad.
Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
Vit, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 745 och den andra sidan slät.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
Ljuskul, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 747 och den andra sidan slät.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll med losartan eller hydroklortiazid i monoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni

Losartan och hydroklortiazid ska inte användas som inledande behandling, utan hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll vid behandling med losartankalium eller hydroklortiazid i monoterapi.

Dostitrering med de individuella komponenterna (losartan och hydroklortiazid) rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll.

Vanlig underhållsdos av Cozaar Comp är en tablett Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) en gång dagligen. För de patienter som inte svarar tillräckligt på Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kan dosen ökas till en tablett Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) en gång dagligen. Den maximala dosen är en tablett Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg en gång dagligen. Blodtryckssänkande effekt uppnås vanligen inom 3 till 4 veckor efter påbörjad behandling. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) finns tillgängliga för de patienter som titrerats upp till 100 mg Cozaar men som behöver ytterligare blodtryckskontroll.

Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

Ingen initial dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (dvs kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan- och hydroklortiazidtabletter rekommenderas inte till patienter som genomgår hemodialys. Losartan/HCTZ-tabletter ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (dvs kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Patienter med minskad blodvolym

Vätske- och/eller saltbrist bör korrigeras före behandling med losartan/HCTZ-tabletter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Losartan/HCTZ är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre.

Pediatrik population

Barn och ungdomar (<18 år)

Erfarenhet av användning hos barn och ungdomar saknas. Losartan /hydroklortiazid bör därför inte ges till barn och ungdomar.

Administreringssätt

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte kan användas tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte tabletter ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot losartan, sulfonamidderivat (som hydroklortiazid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- terapistenstent hypokalemi eller hyperkalcemi,
- kraftigt nedsatt leverfunktion; gallstas och gallvägsobstruktion,
- refraktär hyponatremi,
- symtomatisk hyperurikemi/gikt,
- andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6),
- kraftigt nedsatt njurfunktion (dvs kreatininclearance <30 ml/min),
- anuri,

- samtidig användning av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Losartan

Angioödem

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

Hypotoni och minskad blodvolym

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller saltbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanliga hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och bör åtgärdas. Plasmakoncentrationer av kalium och kreatininclearance bör därför följas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance mellan 30-50 ml/min.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum (t ex läkemedel som innehåller trimetoprim) tillsammans med losartan/hydroklortiazid rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetisk data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte är därför kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Som en följd av att man hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, 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 tidigare nedsatt njurfunktion).

Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökning i blodurea och serumkreatinin 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.

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 Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte rekommenderas därför inte.

Koronarartärsjukdom 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-angiotensinsystemet) en risk för allvarlig arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion.

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.

Etniska skillnader

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

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonist 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 angiotensin II-antagonist avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hydroklortiazid

Hypotoni och elektrolyt-/vätskerubbning

Liksom med all blodtryckssänkande behandling, kan symtomatisk hypotoni uppträda hos vissa patienter. Patienter bör uppmärksammas för kliniska tecken på rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen t ex vätskebrist, hyponatremi, hypokloremisk alkalos, hypomagnesemi eller hypokalemi vilket kan förekomma under tillstötande diarré eller kräkningar. Regelbundna kontroller av serumelektrolyter bör utföras med lämpliga intervall hos dessa patienter. Hyponatremi kan förekomma hos ödematösa patienter i samband med väderlek med höga temperaturer.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesläkemedel inklusive insulin kan erfordras (se avsnitt 4.5). Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka intermittenta och lätt förhöjda kalciumvärden i serum. Tydlig hyperkalemi kan vara tecken på latent hyperparatyroidism. Tiazidbehandling bör sättas ut innan test avseende paratyroideafunktion utförs.

Tiazider kan vara förenade med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden.

Tiazider kan hos vissa patienter framkalla hyperurikemi och/eller gikt. Då losartan minskar urinsyrnivåerna, kan losartan i kombination med hydroklortiazid minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

Ögonsjukdomar

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtom innefattar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter påbörjad behandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling är att sätta ut läkemedlet så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Allergier mot sulfonamid eller penicillin i anamnesen kan utgöra riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, då det kan orsaka intrahepatisk kolestas och då mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan framkalla leverkoma.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Övrigt

Hos patienter som behandlas med tiazider kan överkänslighetsreaktioner inträffa oavsett om anamnes på allergi eller bronkialastma finns. Försämring eller aktivering av lupus erytematosus (SLE) har rapporterats vid användning av tiazider.

Hjälpämne

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Losartan

Rifampicin och flukonazol har visats reducera nivåerna av aktiv metabolit. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner har inte utvärderats.

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

Liksom för andra läkemedel som påverkar utsöndringen av natrium, kan utsöndringen av litium reduceras. Vid samtidig behandling med litiumsalt och angiotensin II-antagonister bör därför litiumnivån i serum följas noggrant.

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID (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 skall 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.

Hos vissa patienter med njurfunktionsnedsättning som behandlas med NSAID, inkluderande selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), kan samtidig behandling med angiotensin II-antagonister resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Substanser som inducerar hypotoni såsom tricykliska antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: samtidig användning av dessa läkemedel som sänker blodtrycket, som huvudsaklig effekt eller biverkning, kan öka risken för hypotoni.

Grapefruktjuice innehåller komponenter som hämmar CYP450 enzymer och kan minska koncentrationen av den aktiva metaboliten av losartan vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt. Intag av grapefruktjuice ska undvikas medan man tar losartan tabletter.

Hydroklortiazid

Följande läkemedel kan interagera med tiaziddiuretika om de ges samtidigt:

Alkohol, barbiturater, narkotika och antidepressiva
Förstärkning av ortostatisk hypotoni kan uppträda.

Antidiabetika (perorala och insulin)

Behandling med en tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas. Metformin bör användas med försiktighet då det finns risk för att laktacidosis utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Additiv effekt.

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Enkeldoser av endera kolestyramin eller kolestipol binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i gastrointestinaltrakten med upp till 85 % respektive 43 %.

Kortikosteroider, ACTH

Kraftig elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Pressoraminer (t ex adrenalin)

Svaret på pressoraminer kan eventuellt minska men inte tillräckligt för att förhindra deras användning.

Icke-polariserande muskelrelaxantia (t ex tubocurarin)

Svaret på muskelrelaxantia kan möjligen öka.

Litium

Diuretika minskar renalt clearance för litium och ökar risken för litiumtoxicitet; samtidig användning rekommenderas inte.

Läkemedel för behandling av gikt (t ex probenecid, sulfipyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av urinsyra i serum. Höjd dos av probenecid eller sulfipyrazon kan vara nödvändig. Samtidig användning av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinergika (t ex atropin, biperiden)

Kan leda till ökad biotillgänglighet för tiaziddiuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Cytotoxiska läkemedel (t ex cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel och potentiära deras myelosuppressiva effekt.

Salicylater

I fall av höga doser salicylater kan hydroklortiazid förstärka salicylats toxiska effekt på det centrala nervsystemet.

Metyldopa

Enskilda fall av hemolytisk anemi har förekommit vid samtidig användning av hydroklortiazid och metyldopa.

Cyklosporin

Samtidig behandling med cyklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalisinducerade hjärtarytmier.

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden uppföljning av serumkalium och EKG rekommenderas när losartan/hydroklortiazid ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i kaliumnivån i serum (t ex digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel (inkluderar vissa antiarytmika) som kan leda till torsade de pointes (ventrikulär takykardi), där hypokalemi är en predisponerande faktor för torsade

de pointes:

- klass Ia antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga (t ex bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).

Kalciumsalter

Tiaziddiuretika kan öka serumkalcium på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Läkemedel/laboratorietest interaktioner

På grund av dess effekter på kalciummetabolism kan tiazider interagera med paratyreoideafunktionstest (se avsnitt 4.4).

Karbamazepin

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk uppföljning krävs.

Joderat kontrastmedel

I fall av diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid höga doser av joderat kontrastmedel.

Patienten bör rehydreras innan användning av joderat kontrastmedel.

Amfotericin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH, laxativ eller glycyrrizin (finns i lakrits)

Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).

Angiotensin II-antagonister 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 angiotensin II-antagonist avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om fostret har exponerats för angiotensin II-antagonister under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

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

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad, framför allt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid, kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa fetoplacentär perfusion och orsaka fetala och neonatala effekter såsom gulsot, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placenta-genomblödning, utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling kan användas.

Amning

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte under amning finns tillgänglig rekommenderas inte Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte utan alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures, kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte under amning rekommenderas inte. Om Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

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 antihypertensiv behandling. Speciellt vid inledande behandling eller vid dosökning.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande indelning:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

I kliniska studier med losartankalium och hydroklortiazid, har inga biverkningar som är specifika för kombinationen observerats. Biverkningar har varit begränsade till de som har rapporterats tidigare med losartankalium och/eller hydroklortiazid.

I kontrollerade kliniska studier på essentiell hypertoni, var yrsel den enda biverkningen som rapporterades som läkemedelsrelaterad och som förekom med en högre incidens än placebo hos $\geq 1\%$ hos patienter behandlade med losartan och hydroklortiazid.

Utöver dessa biverkningar har följande ytterligare biverkningar rapporterats efter godkännandet:

Organklass	Biverkning	Frekvens
Lever och gallvägar	hepatit	sällsynta
Undersökningar	hyperkalemi, stegring av S-ALAT	sällsynta

De biverkningar som har observerats med de enskilda komponenterna och vilka kan vara potentiella biverkningar med losartankalium/hydroklortiazid är följande:

Losartan

Följande biverkningar har rapporterats för losartan i kliniska studier och vid uppföljning efter godkännande:

Organklass	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	anemi, Henoch-Schönleins purpura, ekkymos, hemolys	mindre vanliga
	trombocytopeni	ingen känd frekvens
Hjärtat	hypotoni, ortostatisk hypotoni, sternalgi, angina pectoris, AV-block grad II, cerebrovaskulär händelse, hjärtinfarkt, palpitationer, arytmier (förmaksflimmer, sinus-bradykardi, takykardi, kammartakykardi, ventrikelflimmer)	mindre vanliga
Öron och balansorgan	vertigo, tinnitus	mindre vanliga
Ögon	dimsyn, brännande/stickande känsla i ögat, konjunktivit, minskad synskärpa	mindre vanliga
Magtarmkanalen	buksmärta, illamående, diarré, dyspepsi	vanliga
	förstoppning, dentalsmärta, muntorrhet, flatulens, gastrit, kräkningar	mindre vanliga
	pankreatit	ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni, trötthet, bröstsmärta	vanliga
	ansiktsödem, ödem, feber	mindre vanliga
	influensaliknande symtom, sjukdomskänsla	ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	onormal leverfunktion	ingen känd frekvens
Immunsystemet	överkänslighet: anafylaktiska reaktioner, angioödem inkluderande svullnad av larynx och glottis orsakande luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga. Vissa av dessa patienter hade tidigare haft angioödem vid behandling med andra läkemedel inklusive ACE-hämmare.	sällsynta
Metabolism och nutrition	anorexi, gikt	mindre vanliga
Muskuloskeletal systemet och bindväv	muskelkramp, ryggvärk, smärta i ben, myalgi	vanliga
	smärta i armar, ledsvullnad, smärta i knän, muskuloskeletal smärta, smärta i axel, stelhet, artralgi, artrit, koxalgi, fibromyalgi, muskelsvaghet	mindre vanliga
	rabdomyolys	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel	vanliga
	nervositet, parestesier, perifer neuropati, tremor, migrän, synkope	mindre vanliga
	dysgeusi	ingen känd frekvens
Psykiska störningar	insomnia	vanliga
	ängslan, ångestsyndrom, paniksyndrom, förvirring, depression, förändrat drömmönster, sömnstörningar, somnolens, nedsatt minnesförmåga	mindre vanliga
Njurar och urinvägar	nedsatt njurfunktion, njursvikt	vanliga
	nocturi, frekventa urintömningar, urinvägsinfektion	mindre vanliga

Organklass	Biverkning	Frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	minskad libido, erektil dysfunktion/impotens	mindre vanliga
Andningsvägar bröstcorg och mediastinum	hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinuit, besvär med bihålorna	vanliga
	obehaglig känsla i svalget, faryngit, laryngit, dyspné, bronkit, epistaxis, rinit, lungstas	mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	alopeci, dermatit, torr hud, erytem, flush, fotosensibilitet, pruritus, utslag, urtikaria, svettningar	mindre vanliga
Blodkärl	vaskulit	mindre vanliga
	dosrelaterade ortostatiska effekter	ingen känd frekvens
Undersökningar	hyperkalemi, lätt minskning av hematokrit och hemoglobin, hypoglykemi	vanliga
	lätt ökning av S-urea och S-kreatinin	mindre vanliga
	ökning av leverenzym och bilirubin	sällsynta
	hyponatremi	ingen känd frekvens

Hydroklortiazid

Organklass	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni	mindre vanliga
Immunsystemet	anafylaktisk reaktion	sällsynta
Metabolism och nutrition	anorexi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi	mindre vanliga
Psykiska störningar	insomnia	mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	cefalalgi	vanliga
Ögon	övergående dimsyn, xantopsi	mindre vanliga
	choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom	ingen känd frekvens
Blodkärl	nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstcorg och mediastinum	respiratoriska rubbningar inkluderande pneumoni och lungödem	mindre vanliga
	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)	mycket sällsynta
Magtarmkanalen	sialoadenit, spasmer, magirritation, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning	mindre vanliga
Lever och gallvägar	ikterus (intrahepatisk gallstas), pankreatit	mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	fotosensibilitet, urtikaria, toxisk epidermal nekrolys	mindre vanliga
	kutan lupus erythematosus	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelkramp	mindre vanliga

Organklass	Biverkning	Frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)	ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	glukosuri, interstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion, njursvikt	mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber, yrsel	mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen specificerad information om överdosering med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte finns tillgänglig. Överdoserings behandling behandlas symptomatisk och stödjande. Behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte bör avslutas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning om intaget nyligen gjorts samt korrigerings av dehydrering, elektrolytrubbningar, leverkoma och hypotoni med sedvanliga metoder.

Losartan

Data avseende överdosering hos människa är begränsad. De troligaste tecknen på överdosering torde vara hypotoni och takykardi; bradykardi kan uppkomma från parasympatisk (vagal) stimulering. Om symptomatisk hypotoni skulle förekomma, bör symptomatisk behandling inledas.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtom som observerats är de som orsakats av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. Om digitalis administrerats samtidigt kan hypokalemin förstärka hjärtrytmrubbningar.

Det har inte fastslagits i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC kod: C09DA01

Losartan-hydroklortiazid

Komponenterna i Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte har visats ha en additiv effekt på blodtryckssänkningen dvs sänker blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig. Denna effekt är troligen ett resultat av komplementära effekter av de båda komponenterna. Som ett resultat av dess diuretiska effekt ökar hydroklortiazid plasma-renin aktiviteten och aldosteron sekretionen, minskar S-kalium och ökar angiotensin II-nivåerna. Losartan hämmar alla fysiologiskt relevanta effekter av angiotensin II och kan via hämning av aldosteron bidra till minskning av den kaliumförlust som är förenad med hydroklortiazid.

Losartan har visats ge en svag och övergående ökning av utsöndringen av urinsyra. Hydroklortiazid har visats ge en modest ökning av urinsyranivåerna. Kombinationen losartan/hydroklortiazid bidrar till att minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

Den blodtryckssänkande effekten av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte kvarstår under 24 timmar. I kliniska studier som pågått under åtminstone ett år bibehölls den blodtryckssänkande effekten vid fortsatt behandling. Trots den signifikanta sänkningen av blodtrycket hade behandlingen med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte ingen kliniskt signifikant effekt på hjärtfrekvensen. I kliniska studier, efter 12 veckors behandling med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg, var dalvärdet för det diastoliska blodtrycket i sittande ställning reducerat med i genomsnitt upp till 13,2 mmHg.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte minskar blodtrycket effektivt hos män och kvinnor, svarta och icke-svarta och hos yngre (< 65 år) och äldre (≥ 65 år) patienter och är effektiv vid alla svårighetsgrader av hypertoni.

Losartan

Losartan är en syntetiskt framställd 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 hypertoni. 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 ökning 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 ökning bibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II-receptorblockad. Efter utsättning 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.

I en studie specifikt utformad för att utvärdera förekomsten av hosta hos patienter som behandlades med losartan jämfört med patienter som behandlades med ACE-hämmare, var den rapporterade incidensen hos patienter som fick losartan eller hydroklortiazid likvärdig och signifikant mindre än hos patienter som fick ACE-hämmare. Utöver detta, i en total analys av 16 dubbel-blinda kliniska studier med 4 131 patienter, var incidensen av spontana rapporter på hosta hos patienter som behandlades med losartan likvärdig (3,1%) jämfört med placebo (2,6%) eller hydroklortiazid (4,1%), men där incidensen med ACE-hämmare var 8,8%.

Hos hypertensiva patienter utan diabetes med proteinuri, ger behandling med losartan en signifikant minskning av proteinuri och utsöndring av fraktionerad albuminutsöndring och IgG i urinen. Glomerulusfiltrationen bibehålls oförändrad medan filtrationsfraktionen minskar under losartanbehandling. Losartan ger vanligtvis minskade urinsyranivåer i serum (vanligen < 0,4 mg/dl) vilket kvarstår vid kronisk behandling.

Losartan har inga effekter på autonoma reflexer och ingen kvarstående effekt på noradrenalin i plasma.

Hos patienter med vänsterkammarsviktgav losartandoser på 25 mg och 50 mg positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter karaktäriserade av en hjärtindexökning och sänkningar av pulmonaliskapillär-inkilningstrycket, systemisk kärlresistens, genomsnittligt systemiskt blodtryck och hjärtfrekvens samt en minskning av cirkulerande aldosteron och noradrenalinivåer. Förekomsten av hypotoni var dosrelaterad hos dessa hjärtsviktpatienter.

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 att den blodtryckssänkande effekten och den naturliga dygnsrytmen bibehölls över 24 timmar. 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 vänsterkammarshypertrofi. 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 primära 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.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är inte helt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasma-reninaktivitet och ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat S-kalium. Renin-aldosteron-effekten medieras av angiotensin II, vilket innebär att samtidig administrering av en angiotensin II-receptorantagonist tenderar att motverka tiazidmedierad sänkning av kaliumnivån i plasma.

Efter peroralt intag börjar den diuretiska effekten av hydroklortiazid inom 2 timmar, når sitt högsta värde inom 4 timmar och kvarstår under cirka 6 till 12 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar.

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-

1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av ett riskbaserat urvalsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Losartan

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 en respektive 3-4 timmar. Man såg ingen kliniskt signifikant effekt på plasmakoncentrationen av losartan vid administrering tillsammans med en standardiserad måltid.

Distribution

Losartan

≥99% av såväl losartan som dess aktiva metabolit binds till plasmaprotein, huvudsakligen albumin. Distributionsvolymen av losartan är 34 liter. Studier på råttor tyder på att losartan passerar blod-hjärnbarriären dåligt, om något alls.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid passerar över placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären samt utsöndras i bröstmjölken.

Metabolism

Losartan

Cirka 14 % av given intravenös eller peroral dos losartan omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter intravenös eller peroral tillförsel av radioaktivt märkt (¹⁴C) losartankalium, härrör 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, inkluderande två huvudsakliga metaboliter som bildas genom hydroxylering av butyl-sidokedjan och en mindre förekommande metabolit, en N-2 tetrazolglukuronid.

Eliminering

Losartan

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 en peroral dos av radioaktivt märkt (^{14}C) losartan i människa, återfinns cirka 35% av radioaktiviteten i urinen och 58% i feces.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte men elimineras snabbt via njuren. När man följt plasmanivåer under minst 24 timmar, har man sett att plasmahalveringstiden har varierat mellan 5,6 till 14,8 timmar. Minst 61% av den perorala dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar.

Farmakokinetiska egenskaper hos patienter

Losartan-hydroklortiazid

Plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit och absorptionen av hydroklortiazid skiljer sig inte signifikant mellan äldre och yngre patienter med hypertoni.

Losartan

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).

Farmakokinetikstudier visade att AUC för losartan hos japanska och hos icke-japanska friska manliga försökspersoner inte skiljer sig åt. Emellertid verkar det som AUC för karboxylsyrametaboliten (E-3174) skiljer sig mellan de två grupperna med en ungefärlig 1,5-faldig högre exponering hos japanska försökspersoner än hos icke-japanska försökspersoner. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är inte känd.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Den toxiska potentialen för kombinationen losartan/hydroklortiazid utvärderades i toxicitetsstudier med upp till 6 månaders kronisk behandling i råtta och hund efter oral administrering. De observerade effekterna i dessa studier med kombinationen kom huvudsakligen från losartan-komponenten. Administrering av kombinationen losartan/hydroklortiazid inducerade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S-urea-N, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner i slemhinnan, sår, erosion, blödningar).

Man såg inga tecken på teratogenicitet hos råtta eller kanin som behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid. Reproduktionstoxicitet hos råtta, visad genom en lätt ökad förekomst av övertaliga revben hos F_1 -avkomman, observerades när honråttor behandlades före och under hela dräktigheten. Liksom observerad i studier med losartan i monoterapi, förekom allvarliga fetala och neonatala biverkningar, inkluderande renal toxicitet och fosterdöd, när dräktiga råttor behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid under sen dräktighet och/eller laktation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg och Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg:
mikrokristallin cellulosa (E460)
laktosmonohydrat
pregelatiniserad stärkelse
magnesiumstearat (E572)

hydroxypropylcellulosa (E463)
hypromellos (E464)

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 4,24 mg (0,108 mmol) kalium.
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 8,48 mg (0,216 mmol) kalium.
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerad tablett innehåller 8,48 mg (0,216 mmol) kalium.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg och Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg innehåller även: titandioxid (E171), kinolingult aluminiumlack (E104) och karnaubavax (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg innehåller även: titandioxid (E171) och karnaubavax (E903).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

HDPE burk

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackningar med aluminiumförslutning i kartonger innehållande 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 eller 280 tabletter samt endosförpackningar för sjukhusbruk innehållande 28, 56 eller 98 tabletter. HDPE burk innehållande 100 tabletter.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackningar med aluminiumförslutning i kartonger innehållande 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE burk innehållande 100 tabletter.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackningar med aluminiumförslutning i kartonger innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter samt endosförpackningar för sjukhusbruk innehållande 28, 56 eller 98 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

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederländerna.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg tabletter: 12140

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg tabletter: 21023

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg tabletter: 13738

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: 10.6.1996

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: 13.3.2006

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: 29.3.1999

Datum för den senaste förnyelsen:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: 15.3.2010

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: 30.10.2013

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: 15.3.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.6.2022