

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg tablett, filmdrasjert
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg tablett, filmdrasjert
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
Hver tablett inneholder 50 mg losartan (som kaliumsalt) og 12,5 mg hydroklortiazid (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
Hver tablett inneholder 100 mg losartan (som kaliumsalt) og 12,5 mg hydroklortiazid (HCTZ).

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
Hver tablett inneholder 100 mg losartan (som kaliumsalt) og 25 mg hydroklortiazid (HCTZ).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
Hver tablett inneholder 63,13 mg laktosemonohydrat.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
Hver tablett inneholder 88,40 mg laktosemonohydrat.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
Hver tablett inneholder 126,26 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
Gule, ovale filmdrasjerte tabletter merket med 717 på den ene siden og glatt eller med delestrek på den andre siden. Delestreken er kun for å lette delingen som gjør det enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
Hvite, ovale filmdrasjerte tabletter merket med 745 på den ene siden og glatt på den andre siden.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
Lysegule, ovale filmdrasjerte tabletter merket med 747 på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte er indisert for behandling av essensiell hypertensjon til pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av losartan eller hydroklortiazid alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte kan gis sammen med andre antihypertensive legemidler.
Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte bør svelges med et glass vann.
Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte kan gis med eller uten mat.

Hypertensjon

Losartan og hydroklortiazid skal ikke brukes som initialbehandling, men hos pasienter med blodtrykk som ikke er tilstrekkelig kontrollert av losartankalium eller hydroklortiazid alene.

Dosetitrering er anbefalt for hver av komponentene (losartan og hydroklortiazid).

Når det er klinisk hensiktsmessig, kan direkte overgang fra monoterapi til fast kombinasjonsbehandling vurderes hos pasienter hvor blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert.

Vanlig vedlikeholdsdose av Cozaar Comp er en tablett Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg / HCTZ 12,5 mg) en gang daglig. Hos pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, kan dosen økes til en tablett Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg (losartan 100 mg / HCTZ 25 mg) en gang daglig. Maksimaldose er en tablett Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg en gang daglig. Vanligvis oppnås den antihypertensive effekten innen tre til fire uker etter behandlingsstart. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg / HCTZ 12,5 mg) er tilgjengelig for pasienter som er titrert til 100 mg Cozaar og som trenger ytterligere blodtrykkskontroll.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter som behandles med hemodialyse:

Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan og hydroklortiazid tablett er ikke anbefalt til pasienter som behandles med hemodialyse. Losartan/HCTZ-tabletter skal ikke brukes av pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Bruk hos pasienter med intravaskulær volumdepleksjon:

Volum og/eller natriumdepleksjon bør korrigeres før behandling med losartan/HCTZ-tabletter.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Losartan/HCTZ er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Bruk hos eldre

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Bruk hos barn og ungdommer (< 18 år)

Det finnes ikke erfaring hos barn og ungdom. Losartan/hydroklortiazid skal derfor ikke gis til barn og ungdommer.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overømfintlighet overfor losartan, sulfonamidderivater (som hydroklortiazid) eller noen av hjelpestoffene.
- Behandlingsresistent hypokalemi eller hyperkalsemi
- Sterkt nedsatt leverfunksjon, kolestase og sykdommer med galleveisobstruksjon
- Refraktær hyponatremi
- Symptomgivende hyperurikemi/urinsyregikt
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Sterkt nedsatt nyrefunksjon (dvs. kreatininclearance <30 ml/min)
- Anuri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Losartan

Angioødem.

Pasienter med angioødem i anamnesen (hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge) bør følges nøye (se pkt. 4.8).

Hypotensjon og intravaskulær volumdepleksjon:

Symptomgivende hypotensjon kan opptre, særlig etter første dose, hos pasienter som er volum- og/eller natriumdepleterte som følge av kraftig diuretisk behandling, saltfattig diett, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før behandling med Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte tabletter (se pkt. 4.2 og 4.3).

Elektrolyttubalanse:

Elektrolyttubalanse er vanlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med eller uten diabetes, og bør behandles. Plasmakonsentrasjonen av kalium og kreatininclearance-verdiene bør derfor følges nøye. Pasienter med hjertesvikt og kreatininclearance mellom 30-50 ml/min bør derfor følges nøye. Samtidig bruk av losartan/ hydroklortiazid og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd og salterstatninger som inneholder kalium er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon:

På grunnlag av farmakokinetiske data som viser signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av losartan hos pasienter med cirrhose, bør Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte brukes med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon i anamnesen. Man har ingen terapeutisk erfaring med losartan hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon. Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte er derfor kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon:

Som følge av at renin-angiotensin-aldosteronsystemet hemmes, er det rapportert om endringer i nyrefunksjonen, inkludert nyresvikt (særlig hos pasienter med nyrefunksjon som er avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som pasienter med alvorlig hjerteinsuffisiens eller preeksisterende renal dysfunksjon).

Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er det også rapportert om økning i blodurea og serumkreatinin hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre. Disse endringene i nyrefunksjonen kan være reversible hvis behandlingen avbrytes. Losartan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i eneste gjenværende nyre.

Nyretransplantasjon

Det finnes ingen erfaring hos pasienter med nylig gjennomført nyretransplantasjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved å hemme renin-angiotensinsystemet. Bruk av Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte tabletter er derfor ikke anbefalt.

Koronar hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom

Som for ethvert antihypertensivt middel, kan for stort blodtrykksfall forårsake hjerteinfarkt eller slag hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom.

Hjertesvikt

Hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten nedsatt nyrefunksjon, er det – som for andre legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet – en risiko for alvorlig arteriehypotensjon og (ofte akutt) nedsatt nyrefunksjon.

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre vasodilatorer, er spesiell forsiktighet indisert hos pasienter som lider av aorta- eller mitralklaffstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Etniske forskjeller

Som sett for inhibitorer av angiotensinkonverterende enzym, er losartan og andre angiotensinantagonister tilsynelatende mindre effektive når det gjelder senking av blodtrykket hos svarte enn hos ikke-svarte. Dette skyldes sannsynligvis høyere prevalens av tilstander med lavt reninnivå hos svarte hypertensive pasienter.

Graviditet

Behandling med AII-reseptorantagonister bør ikke igangsettes ved graviditet. Med mindre vedvarende behandling med AII-reseptorantagonist anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide bytte til alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandlingen med AII-reseptorantagonister stoppes umiddelbart, og alternativ behandling startes, dersom det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hydroklortiazid

Hypotensjon og elektrolytt/væskeubalanse

Som for all antihypertensiv behandling kan symptomgivende hypotensjon opptre hos noen pasienter. Pasienter bør undersøkes for kliniske tegn på væske eller elektrolyttubalanse, f.eks. volumdepleksjon, hyponatremi, hypokloremisk alkalose, hypomagnesemi eller hypokalemi, som kan inntreffe ved diaré eller oppkast. Det bør hos slike pasienter foretas periodisk måling av serumelektrolytter med passende intervaller. Hyponatremi på grunn av fortykning kan forekomme hos ødematøse pasienter i varmt vær.

Metabolske og endokrine effekter

Behandling med tiazider kan svekke glukosetoleransen. Dosejustering av diabetesmidler, inkludert insulin, kan være nødvendig (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Tiazider kan redusere utskillelsen av kalsium i urinen og kan forårsake en midlertidig, svak økning av serumkalsium. Betydelig hyperkalsemi kan være bevis på skjult hyperparathyroidisme. Behandlingen med tiazider bør avbrytes før det utføres testing av parathyroidfunksjonen.

Økning av kolesterol- og triglyseridnivåer kan være assosiert med behandling med tiazider.

Behandling med tiazider kan hos visse pasienter fremkalle hyperurikemi og/eller urinsyregikt. Fordi losartan senker urinsyrenivået, vil losartan i kombinasjon med hydroklortiazid minske diuretikainduert hyperurikemi.

Nedsatt leverfunksjon:

Tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom fordi det kan forårsake intrahepatisk kolestase og fordi mindre endringer i væske og elektrolyttbalansen kan fremskynde leverkoma.

Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Annet

Hos pasienter som behandles med tiazider kan det forekomme overømfintlighetsreaksjoner uavhengig av tidligere allergi eller bronkialastma i anamnesen. Forverring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus (SLE) er rapportert ved bruk av tiazider.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige sykdommer som galaktoseintoleranse, Lapp-Laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet (se pkt. 6.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Losartan

Rifampicin og flukonasol er rapportert å kunne redusere nivåene av aktiv metabolitt. De kliniske konsekvensene av disse interaksjonene er ukjent.

Som for andre legemidler som hemmer angiotensin II eller dets virkninger, kan samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren, amilorid,) kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium resultere i økt serumkalium. Samtidig medisinerer er ikke anbefalt.

Som for andre legemidler som påvirker ekskresjonen av natrium, kan litiumekskresjonen bli redusert. Serumlitiumnivåene bør derfor følges nøye dersom litiumsalter skal gis sammen med angiotensin II reseptorantagonister.

Den antihypertensive effekten kan svekkes når angiotensin II-antagonister gis sammen med NSAIDs (dvs. selektive koks-2-hemmere, acetylsalisylsyre ved antiinflammatoriske doser) og ikke-selektive NSAIDs. Samtidig bruk av angiotensin II-antagonister eller diuretika og NSAIDs kan medføre økt risiko for forverret nyrefunksjon, inkludert mulig akutt nyresvikt og økt serumkalium, særlig hos pasienter med dårlig preeksisterende nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, særlig hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og det bør overveies å monitorere nyrefunksjonen etter oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

Hos noen pasienter med kompromittert nyrefunksjon som behandles med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, inkludert selektive cyclooksigenase-2-hemmere, kan samtidig behandling med angiotensin II-reseptorantagonister resultere i ytterligere forverret nyrefunksjon. Disse effektene er vanligvis reversible.

Andre substanser som induserer hypotensjon som trisykliske antidepressiva, antipsykotika, baklofen, amifostin: Samtidig bruk med disse legemidlene som senker blodtrykket, som hoved- eller bieffekt, kan øke risikoen for hypotensjon.

Hydroklortiazid

Følgende legemidler kan interagere med tiaziddiuretika når de gis samtidig:

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva:
Potensering av ortostatisk hypotensjon kan forekomme.

Antidiabetika (orale midler og insulin):
Behandling med tiazider kan påvirke glukosetoleransen. Dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet som følge av risikoen for laktacidose indusert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.

Andre antihypertensive legemidler
Additiv effekt.

Kolestyramin og kolestipolresiner
Tilstedeværelse av anionbytende resiner svekker absorpsjonen av hydroklortiazid. Enkelt doser av enten kolestyramin eller kolestipolresiner binder hydroklortiazid og reduserer dets absorpsjon fra gastrointestinaltrakten med opptil henholdsvis 85 % og 43 %.

Kortikosteroider, ACTH
Intensivert elektrolyttdepleksjon, særlig hypokalemi.

Pressoraminer (f.eks. adrenalin)

Mulig redusert respons av pressoraminer, men ikke tilstrekkelig til å utelukke slik bruk.

Skjellettmuskelrelakserende midler, ikke-depolariserende (f.eks. tubokurarin)

Mulig økt respons av muskelrelakserende midler.

Litium

Diuretika reduserer renal clearance av litium og tilfører en høy risiko for litiumtoksisitet. Samtidig bruk er ikke anbefalt.

Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (probenecid, sulfinpyrason og allopurinol).

Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke nivået av urinsyre i serum. Økning i dosen av probenecid eller sulfinpyrason kan være nødvendig. Samtidig administrasjon med tiazider kan øke forekomsten av hypersensitivitetsreaksjoner overfor allopurinol.

Antikolinerge midler (f. eks. atropin, biperiden)

Øker biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen ved å redusere gastrointestinal motilitet og magens tømmingshastighet.

Cytotoksiske midler (f. eks. cyclofosamid, metotreksat)

Tiazider kan redusere ekskresjon av cytotoksiske legemidler fra nyrene og potensere deres myelosuppressive effekter.

Salisylater

Ved høye doser salisylater kan hydroklortiazid fremme den toksiske effekten av salisylatene på sentralnervesystemet.

Metyldopa

Det har forekommet isolerte tilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.

Cyklosporin

Samtidig bruk med cyklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyregikt-liknende komplikasjoner.

Digitalisglykosider

Tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan favorisere begynnende digitalisindusert hjertearrytmier.

Legemidler påvirket av serumkaliumforstyrrelser

Periodisk måling av serumkalium og EKG er anbefalt når losartan/hydroklortiazid gis sammen med legemidler som påvirkes av serumkaliumforstyrrelser (f. eks. digitalisglykosider og antiarytmika) og med følgende torsades de pointes (ventrikulær tachykardi)-induserende legemidler (inkludert noen antiarytmika), der hypokalemi er en predisponerende faktor for torsades de pointes (ventrikulær tachykardi):

- Klasse Ia antiarytmika (f. eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid).
- Klasse III antiarytmika (f. eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Noen antipsykotika (f. eks. tioridasin, klorpromasin, levomepromasin, trifluoperasin, cyamemasin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Andre (f. eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV).

Kalsiumsalter

Tiaziddiuretika kan øke serumkaliumnivåene som følge av redusert ekskresjon. Dersom kalsiumsupplementer må forskrives, bør serumkalsiumnivåene følges og kalsiumdoseringen bør justeres tilsvarende.

Interaksjoner med laborietester

Som følge av effektene på kalsiummetabolismen, kan tiazider interferere med paratyroidfunksjonstester (se pkt. 4.4).

Karbamazepin

Risiko for symptomgivende hyponatremi. Klinisk og biologisk monitorering er påkrevet.

Kontrastmidler som inneholder jod

I tilfeller av diuretikainduisert dehydrering er det økt risiko for akutt nyresvikt, særlig ved høye doser av jodpreparatet.

Pasienter bør være rehydrert før administrasjonen.

Amfoteracin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH eller stimulerende laksativer

Hydroklortiazid kan intensivere elektrolyttubalanse, særlig hypokalemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i svangerskapets første trimester (se pkt. 4.4). Bruk av AII-reseptorantagonist er kontraindisert i svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske bevis vedrørende risiko for teratogen effekt etter eksponering for ACE-hemmere i løpet av første trimester av svangerskapet er ikke konklusive, men en liten risikoøkning kan ikke utelukkes. Det finnes ikke kontrollerte epidemiologiske data vedrørende risikoen med AII-reseptorantagonister, men det kan likevel være en tilsvarende risiko for denne legemiddelklassen. Med mindre fortsatt behandling med AII-reseptorantagonist anses nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide flyttes over på alternativ antihypertensiv behandling som har en etablert sikkerhetsprofil for bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandlingen med AII-reseptorantagonister stoppes umiddelbart, og alternative behandling startes, dersom det er hensiktsmessig.

Eksponering overfor AII-reseptorantagonist i løpet av andre og tredje trimester er kjent for å indusere human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, retardert skalleforbening) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se også pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og skalle er anbefalt dersom eksponering overfor AII-reseptorantagonister har skjedd fra andre trimester av svangerskapet.

Spebarn med mødre som har tatt AII-reseptorantagonister bør observeres nøye for hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er begrenset erfaring med hydroklortiazid i løpet av svangerskapet spesielt i løpet av første trimester. Dyrestudier er mangelfulle.

Hydroklortiazid krysser placentabarrieren. Basert på farmakologiske virkningsmekanismer av hydroklortiazid kan bruk i løpet av andre og tredje trimester føre til føtal perfusjon gjennom placenta og forårsake føtale og neonatale påvirkninger som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot svangerskapsødem, hypertensjon under svangerskapet eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon i placenta uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller når ingen annen alternativ behandling kan brukes.

Amming

Ingen informasjon er tilgjengelig vedrørende bruk av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte ved amming. Hydroklortiazid går over i morsmelk. Derfor er bruk av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte under amming ikke anbefalt. Alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid huske på at svimmelhet eller søvnighet i enkelte tilfeller kan forekomme ved antihypertensiv behandling. Dette gjelder særlig ved behandlingsstart og når dosen økes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene under er klassifisert ved systemorganklasser og frekvens i henhold til følgende:

Svært vanlige: $\geq 1/10$
Vanlige: $\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanlige: $\geq 1/1000, < 1/100$
Sjeldne: $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$
Ukjent: $< 1/10\ 000$
(kan ikke fastslås fra tilgjengelige data)

I kliniske studier med losartankaliumsalt og hydroklortiazid ble det ikke sett bivirkninger som er spesielt knyttet til kombinasjonen. Bivirkningene var begrenset til dem som tidligere er sett for losartankaliumsalt og/eller hydroklortiazid.

I kontrollerte kliniske studier for essensiell hypertensjon var svimmelhet den eneste bivirkningen som ble rapportert som substansrelatert som hadde høyere forekomst enn ved bruk av placebo hos 1 % eller mer av pasienter behandlet med losartan og hydroklortiazid.

Ved siden av disse er flere bivirkninger rapportert etter at preparatet kom på markedet:

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Hepatitt

Undersøkelser:

Sjeldne: Hyperkalemi, forhøyet ALAT

Ytterligere bivirkninger som er sett for hver av de enkelte komponentene og som kan være potensielle bivirkninger for losartankalium/hydroklortiazid, er som følger:

Losartan

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Anemi, Hensch-Schönlein purpura, ekkymose, hemolyse

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Anoreksi, urinsyre gikt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Søvnløshet

Mindre vanlige: Engstelse, angst, panikk, forvirring, depresjon, unormale drømmer, søvnforstyrrelser, søvnighet, hukommelsestap

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, svimmelhet

Mindre vanlige: Nervøsitet, parestesier, perifer nevropati, skjelvninger, migrene, synkope

Øyesykdommer

Mindre vanlige: Tåkesyn, brennende/stikkende følelse i øyet, konjunktivitt, redusert synsskarphet

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: Vertigo, tinnitus

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, sternalgi, angina pectoris, AV-blokk grad II, cerebrovaskulær hendelse, myokardinfarkt, palpitasjoner, arytmier (atriefibrillering, sinusbradykardi, takykardi, ventrikkeltakykardi, ventrikkelfibrillering)

Karsykdommer

Mindre vanlige: Vaskulitt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Hoste, infeksjon i øvre luftveier, tett nese, sinusitt, sykdom i bihulene

Mindre vanlige: Ubehag i svelget, faryngitt, laryngitt, dyspné, bronkitt, epistaksis, rhinitt, obstruerte luftveier

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominalsmerter, kvalme, diaré, dyspepsi

Mindre vanlige: Forstoppelse, tannmerter, tørr munn, flatulens, gastritt, oppkast

Sykdommer i lever og galleveier

Ukjent: Unormale leverfunksjoner

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Alopesi, dermatitt, tørr hud, erytem, flushing, fotosensitivitet, pruritus, utslett, urtikaria, svetting

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Muskelkramper, ryggmerter, leggsmerter, myalgi

Mindre vanlige: Armsmerter, hovne ledd, knesmerter, muskel/skjelettsmerter, skuldersmerter, stivhet, artralgi, artritt, koksaldi, fibromyalgi, muskelsvakhet

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Nokturi, hyppig vannlating, urinveisinfeksjon

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: Nedsatt libido, impotens

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Asteni, tretthet, brystmerter

Mindre vanlige: Ansiktsødem, feber

Undersøkelser

Vanlige: Hyperkalemi, liten reduksjon i hematokritt og hemoglobin

Mindre vanlige: Liten økning i urea- og kreatininnivåer i serum

Svært sjeldne: Økning i leverenzymmer og bilirubin

Hydroklortiazid

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Agranulocytose, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Anafylaktisk reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Anoreksi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: Insomnia

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Kefalalgi

Øyesykdommer

Mindre vanlige: Forbigående tåkesyn, xanthopsi

Karsykdommer

Mindre vanlige: Nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Respiratorisk distress inkludert pneumonitt og lungeødem

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Sialoadenitt, spasmer, mageirritasjon, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Ikterus (intrahepatisk kolestase), pankreatitt

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Fotosensitivitet, urtikaria, toksisk epidermal nekrolyse

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Muskelkramper

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Glukosuri, interstitiell nefritt, renal dysfunksjon, nyresvikt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: Feber, svimmelhet

4.9 Overdosering

Spesifikk informasjon om Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte med hensyn til behandling av overdose finnes ikke. Behandlingen er symptomatisk og støttende. Behandling med Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte må avbrytes og pasienten observeres nøye. Fremkalling av brekning foreslås ved nylig inntak av legemidlet. Eventuell dehydrering, elektrolyttforstyrrelse, leverkoma og hypotensjon korrigeres i samsvar med vanlig praksis.

Losartan

Det finnes begrensede data om overdose hos mennesker. De mest sannsynlige tegn på overdose er hypotensjon og takykardi. Bradykardi kan forekomme ut fra parasympatisk (vagus) stimulering. Støttende behandling bør gis dersom symptomgivende hypotensjon inntreffer.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes via hemodialyse.

Hydroklortiazid

De mest vanlige tegn og symptomer er dem som er forårsaket av elektrolyttdepleksjon (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som følge av overdreven diurese. Dersom digitalis også er tatt, kan hypokalemi fremheve arytmier i hjertet.

I hvilken grad hydroklortiazid kan fjernes via hemodialyse er ikke fastslått.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II antagonister og diuretika, ATC-kode C09D A01

Losartan-hydroklortiazid

Komponentene i Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte har vist å ha en større blodtrykkssenkende effekt (additiv effekt) enn monoterapi av de enkelte komponentene. Denne effekten er antatt å være et resultat av de komplementære effektene til begge komponentene. Som et resultat av den diuretiske effekten, øker i tillegg hydroklortiazid plasmareninaktiviteten og aldosteronsekresjonen, minsker serumkalium og øker angiotensin II-nivåene. Tilførsel av losartan hemmer alle de fysiologisk relevante effektene av angiotensin II og kan via hemming av aldosteron bidra til minskning av kaliumtapet som er forbundet med diuretika.

Losartan har vist å ha mild og forbigående urikosurisk effekt. Hydroklortiazid er vist å gi en beskjeden økning i urinsyre. Kombinasjonen av losartan og hydroklortiazid kan bidra til å redusere diuretikainduisert hyperurikemi.

Den blodtrykkssenkende effekten av Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte vedvarer i 24 timer. I kliniske studier av minimum ett års varighet vedvarte den antihypertensive effekten ved kontinuerlig behandling. På tross av den signifikante blodtrykksreduksjonen, hadde Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte ingen klinisk signifikant effekt på hjertefrekvensen. Etter 12 ukers behandling med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg i kliniske studier var sittende diastolisk blodtrykk gjennomsnittlig redusert opp til 13,2 mmHg.

Cozaar Comp og Cozaar Comp Forte reduserer blodtrykket effektivt hos menn og kvinner, svarte og ikke-svarte og hos yngre (<65 år) og eldre (≥65 år) pasienter, og er effektiv ved alle grader av hypertensjon.

Losartan

Losartan er en syntetisk fremstilt oral angiotensin II-reseptor- (type AT₁) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, er det primære, aktive hormonet i renin/angiotensin-systemet og en avgjørende faktor i patofysiologien ved hypertensjon. Angiotensin II bindes til AT₁-reseptoren som finnes i mange vev (f.eks. glatt karmuskulatur, binyre, nyre og hjerte), og har flere viktige biologiske oppgaver, inkludert vasokonstriksjon og aldosteronfrigjøring. Angiotensin II stimulerer også celledelingen i glatt muskulatur.

Losartan hemmer AT₁-reseptoren selektivt. *In vitro* og *in vivo* hemmer losartan og dens farmakologisk aktive karboksylsyremetabolitt E-3174 alle fysiologisk relevante virkninger av angiotensin II, uavhengig av kilde eller syntesevei.

Losartan har ingen agonistisk effekt og hemmer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er viktige for kardiovaskulær regulering. Losartan hemmer heller ikke ACE (kininase II), enzymet som nedbryter bradykinin, noe som betyr at det ikke er økning i uønskede bradykininmedierte effekter.

Ved behandling av losartan fører bortfall av den negative responsen fra angiotensin II på reninsekresjonen til økt reninaktivitet i plasma (PRA). Økt PRA fører til økt mengde angiotensin II i plasma. På tross av disse økningene, opprettholdes den antihypertensive effekten og hemmingen av aldosteronkonsentrasjonen i plasma, noe som indikerer effektiv blokkade av angiotensin II-reseptoren. Etter avsluttet behandling med losartan falt PRA- og angiotensin II-verdiene til utgangsnivået innen 3 dager.

Både losartan og dens primære, aktive metabolitt har langt større affinitet til AT₁-reseptoren enn til AT₂-reseptoren. Ved en sammenligning basert på vekt, er den aktive metabolitten 10 til 40 ganger mer aktiv enn losartan.

I en studie som var spesielt designet for å vurdere forekomsten av hoste hos pasienter behandlet med losartan sammenliknet med pasienter behandlet med ACE-hemmere, var forekomsten av hoste rapportert likt av pasienter som fikk losartan eller hydroklortiazid, og signifikant mindre enn hos pasienter som ble behandlet med ACE-hemmere. I en total analyse av 16 dobbeltblinde kliniske studier med 4131 pasienter, var i tillegg forekomsten av spontant rapportert hoste hos pasienter behandlet med losartan lik (3,1 %) forekomsten hos pasienter behandlet med placebo (2,6 %) eller hydroklortiazid (4,1 %), men forekomsten med ACE-hemmere var 8,8 %

Når losartankalium gis til ikke-diabetiske, hypertensive pasienter med proteinuri, ses en signifikant reduksjon i proteinuri, fraksjonell ekskresjon av albumin og IgG. Losartan opprettholder glomerulus filtrasjonshastighet og reduserer filtrasjonsfraksjonen. Generelt forårsaker losartan en reduksjon av urinsyre i serum (vanligvis <0,4 mg/dl), som vedvarte ved kronisk behandling.

Losartan har ingen effekt på autonome reflekser og ingen vedvarende effekt på noradrenalin i plasma.

Losartan 25 mg og 50 mg har positive hemodynamiske og nevrohormonelle effekter hos pasienter med venstre ventrikkelsvikt. Effektene er karakterisert ved økt hjerteindeks og redusert kiletrykk i lungene (pulmonary capillary wedge pressure), redusert systemisk vaskulær motstand, redusert gjennomsnittlig systemisk arteriestrykk og redusert hjerterefrekvens og redusert mengde sirkulerende aldosteron og noradrenalin. Forekomst av hypotensjon var doseavhengig hos disse pasientene med hjertesvikt.

Hypertensjonsstudier

Dosering med losartan en gang daglig til pasienter med mild til moderat essensiell hypertensjon, viste i kontrollerte kliniske studier å gi statistisk signifikant reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk. Blodtrykksmålinger 24 timer etter at dosen var tatt i forhold til 5-6 timer etter at dosen var tatt, viste blodtrykksreduksjon over 24 timer. Den naturlige rytmen i løpet av dagen ble opprettholdt. Blodtrykksreduksjonen ved slutten av doseintervallet var 70-80 % av effekten sett 5-6 timer etter at dosen ble gitt.

Seponering av losartan hos hypertensive pasienter viste ingen brå økning i blodtrykket (rebound). Losartan hadde ingen klinisk signifikant effekt på hjerterefrekvensen på tross av den markerte blodtrykksreduksjonen.

Losartan er like effektiv hos menn og kvinner, og hos yngre (under 65 år) og eldre hypertensive pasienter.

LIFE-studien

Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomisert, trippelblindet, aktivt kontrollert studie med 9193 hypertensive pasienter i alderen 55 til 80 år med EKG-dokumentert venstre ventrikkelhypertrofi. Pasientene ble randomisert til losartan 50 mg en gang

daglig eller atenolol 50 mg en gang daglig. Dersom ønsket blodtrykk (< 140/90 mmHg) ikke ble nådd, ble det først gitt tillegg av hydroklortiazid (12,5 mg). Ved behov ble dosen av losartan eller atenolol deretter økt til 100 mg en gang daglig. Andre antihypertensiva, med unntak av ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister eller betablokkere, ble lagt til ved behov for å oppnå ønsket blodtrykk. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år.

Det primære sammensatte endepunktet var kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, målt som reduksjon i kombinert forekomst av kardiovaskulær død, slag og myokardinfarkt. Blodtrykket ble signifikant senket til samme nivå i de to gruppene. Behandling med losartan resulterte i 13,0 % risikoreduksjon ($p=0,021$, 95 % konfidensintervall 0,77-0,98) sammenliknet med atenolol for pasienter som oppnådde det primære sammensatte endepunktet. Dette skyldtes hovedsakelig reduksjon i forekomsten av slag. Behandling med losartan reduserte risikoen for slag med 25 % i forhold til atenolol ($p=0,001$, 95 % konfidensintervall 0,63-0,89). Andelen kardiovaskulær død og myokardinfarkt var ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker de renale tubulære mekanismene for elektrolyttreabsorpsjon ved direkte å øke ekskresjonen av natrium og klorid i omtrent tilsvarende mengder. Den diuretiske virkningen av hydroklortiazid reduserer plasmavolum, øker plasmareninaktivitet og øker aldosteronsekresjon, ledsaget av økning i kalium- og bikarbonatapp i urinen og reduksjon av serumkalium. Renin-aldosteron-forbindelsen er mediert av angiotensin II. Samtidig administrasjon av angiotensin II-reseptorantagonist tenderer derfor til å reversere kaliumtapet som er assosiert med tiaziddiuretika.

Etter oral bruk starter diuresen innen 2 timer, når maksimum etter om lag 4 timer og vedvarer i om lag 6 til 12 timer. Den antihypertensive effekten varer i opp til 24 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Losartan

Losartan absorberes godt etter oral administrasjon og gjennomgår førstepassasje metabolisme. Det dannes en aktiv karboksylsyremetabolitt og andre inaktive metabolitter. Losartans systemiske biotilgjengelighet er ca. 33 %. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon for losartan og den aktive metabolitten nås etter henholdsvis 1 time og 3-4 timer. Det var ingen klinisk signifikant effekt på plasmakonsentrasjonsprofilen til losartan når legemidlet ble gitt sammen med et standardmåltid.

Distribusjon

Losartan

For både losartan og metabolitten er plasmaproteinbindingen ≥ 99 %, primært til albumin. Distribusjonsvolumet for losartan er 34 liter. Studier på rotter indikerer at losartan passerer blod-hjerne-barrieren i liten grad, om noe i det hele tatt.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod-hjerne-barrieren. Utskilles i morsmelk.

Biotransformasjon

Losartan

Ca. 14 % av intravenøst eller oralt tilført losartan omdannes til den aktive metabolitten. Etter oral og intravenøs administrasjon av ^{14}C -merket losartankalium skyldtes den sirkulerende radioaktiviteten i plasma primært losartan og den aktive metabolitten. Det ble sett minimal omdanning av losartan til den aktive metabolitten hos omtrent en prosent av de undersøkte personene.

I tillegg til den aktive metabolitten dannes det inaktive metabolitter, inklusive to hovedmetabolitter dannet ved hydroksylering av butylsidekjeden og en mindre metabolitt, et N-2 tetrasolglukuronid.

Eliminasjon

Losartan

Plasma clearance av losartan og den aktive metabolitten er henholdsvis ca. 600 ml/min. og 50 ml/min. Renal clearance av losartan og den aktive metabolitten er henholdsvis ca. 74 ml/min. og 26 ml/min. Når losartan gis oralt, utskilles ca. 4 % av dosen uomdannet i urinen og ca. 6 % av dosen utskilles i urinen som aktiv metabolitt. Farmakokinetikken til losartan og den aktive metabolitten er lineær ved orale doser av losartankalium opp til 200 mg.

Etter oral administrasjon avtar plasmakonsentrasjonen både for losartan og metabolitten polyeksponensielt, med en terminal halveringstid på henholdsvis 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering av 100 mg en gang daglig akkumuleres verken losartan eller den aktive metabolitten signifikant i plasma.

Utskillelse både via galle og urin bidrar til eliminasjonen av losartan og dets metabolitter. Etter en oral dose av ¹⁴C -merket losartan hos menneske ble ca. 35 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 58 % i feces.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres raskt via nyrene. Etter at plasmanivåene er fulgt i minst 24 timer, er halveringstiden i plasma sett å variere mellom 5,6 og 14,8 timer. Minst 61 prosent av den orale dosen elimineres uendret innen 24 timer.

Pasientfaktorer

Losartan-hydroklortiazid

Plasmakonsentrasjonene av losartan og den aktive metabolitten, og absorpsjonen av hydroklortiazid er ikke signifikant forskjellige hos eldre med hypertensjon i forhold til hos unge med hypertensjon.

Losartan

Hos pasienter med mild til moderat alkoholindusert levercirrhose var plasmanivåene etter oral administrasjon av losartan og den aktive metabolitten henholdsvis 5 og 1,7 ganger høyere enn hos unge frivillige menn.

Verken losartan eller den aktive metabolitten kan fjernes ved hemodialyse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avslører ingen spesielle farer for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell farmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensiale. Det toksiske potensialet av losartan/hydroklortiazid ble vurdert i kroniske toksisitetsstudier med opptil 6 måneders varighet hos rotter og hunder etter oral administrasjon. Endringene sett i disse studiene med bruk av kombinasjonsbehandling, ble hovedsakelig produsert av losartankomponenten. Administrasjon av kombinasjonen losartan/hydroklortiazid induiserte reduksjon i parametre for røde blodlegemer (erytrocytter, hemoglobin, hematokritt), økt urea-N i serum, redusert hjertevekt (uten histologisk korrelasjon) og gastrointestinale endringer (lesjoner i mukøse membraner, sår, erosjoner, blødninger). Det var ingen tegn på teratogenisitet hos rotte eller kanin behandlet med kombinasjonen losartan/hydroklortiazid. Føtal toksisitet hos rotte hos rotte, vist ved liten økning i overtallige ribbein i F₁-generasjonen ble sett når hunnene ble behandlet før og i løpet av drektighetsperioden. Som sett i studier med bruk av losartan alene, forekom føtale og neonatale bivirkninger, inkludert renal toksisitet og føtal død, når drektige rotter ble behandlet med kombinasjonen losartan/hydroklortiazid sent i drektighetsperioden og/eller ved amming.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg and Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg:
mikrokrySTALLinsk cellulose (E460)
laktosemonohydrat
pregelatinisert maisstivelse
magnesiumstearat (E572)
hydroksypropylcellulose (E463)
hypromellose (E464)

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg inneholder 4,24 mg (0,108 mEq) kalium.
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg inneholder 8,48 mg (0,216 mEq) kalium.
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg inneholder 8,48 mg (0,216 mEq) kalium.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg og Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg inneholder også titandioksid (E171), kinolingult (E104), og karnaubavoks (E903).
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg inneholder også titandioksid (E171) og karnaubavoks (E903).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister: Oppbevares ved høyst 30°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

HDPE boks: Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalboksen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cozaar Comp 50 mg/12.5 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumfolie i pakninger på 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 eller 280 tabletter og endosepakninger på 28, 56 og 98 tabletter til bruk på sykehus. HDPE boks med 100 tabletter.

Cozaar Comp 100 mg/12.5 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumfolie i pakninger på 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 tabletter. HDPE boks med 100 tabletter.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumfolie i pakninger på 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, or 280 tabletter og endosepakninger på 28, 56 og 98 tabletter til bruk på sykehus. HDPE boks med 100 tabletter.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Haarlem, Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg/12,5 mg: 96-1305
100 mg/12,5 mg: 05-3601
100 mg/25 mg: 98-5073

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

50 mg/12,5 mg: 09.01.97/15.03.10
100 mg/12,5 mg: 30.01.08/15.03.10
100 mg/25 mg: 09.08.99/15.03.10

10. OPPDATERINGSDATO

29.10.2010