

เอกสารกำกับยา

S-THL-OG0954-T-102024

RCN100004247-TH

โคซาร์
COZAAR
(Losartan potassium)

ยาเม็ดโคซาร์ (โคซาร์แทน โปแตสเซียม) เป็นยาขนานแรกของยาในกลุ่มใหม่ที่ใช้สำหรับรักษาความดันโลหิตสูง ซึ่งออกฤทธิ์เป็น angiotensin II receptor (type AT₁) antagonist โคซาร์ช่วยลดความเสี่ยงโดยรวมของการตายอันเนื่องมาจากโรคหลอดเลือดหัวใจ, เส้นโลหิตในสมองแตก และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต และยังช่วยป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่พบโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย

ข้อบ่งใช้

ความดันโลหิตสูง

โคซาร์ใช้รักษาความดันโลหิตสูง

การลดความเสี่ยงของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต

โคซาร์มีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยวัดได้จากอุบัติการณ์โดยรวมของการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ, เส้นโลหิตในสมองแตก และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต (ดู **เชื้อชาติ**)

การปกป้องไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่พบโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย

โคซาร์มีข้อบ่งใช้ที่ช่วยให้อัตราการดำเนินโรคของไตช้าลง โดยวัดได้จากการลดลงของอุบัติการณ์โดยรวมของการเพิ่มขึ้นเท่าตัวของ serum creatinine, ระยะสุดท้ายของโรคไต (ความจำเป็นในการล้างไตหรือเปลี่ยนไต) หรือการตาย และช่วยลดภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะ

ขนาดและการบริหารยา

โคซาร์อาจให้ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้

โคซาร์สามารถใช้ร่วมกับยารักษาความดันโลหิตสูงอื่นได้

ความดันโลหิตสูง

โดยปกติขนาดเริ่มต้นและขนาดรักษาสำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ 50 มก. วันละครั้ง ประสิทธิภาพสูงสุดในการลดความดันโลหิตเมื่อใช้ยาเป็นเวลา 3-6 สัปดาห์ ผู้ป่วยบางรายอาจได้ผลดีขึ้นถ้าเพิ่มขนาดเป็น 100 มก. วันละครั้ง

ในผู้ป่วยที่มี intravascular volume ต่ำ (เช่น ผู้ป่วยที่เข้ายาระงับปัสสาวะในขนาดสูง) ควรพิจารณาขนาดเริ่มต้น 25 มก. วันละครั้ง (ดู **ข้อควรระวัง**)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยไตเสื่อม และผู้ป่วยที่ต้องทำ dialysis ควรลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีประวัติความผิดปกติของตับ (ดู **ข้อควรระวัง**)

ข้อมูลด้านความปลอดภัยยังมีไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการใช้ยาโคซาร์ในผู้ป่วยไตเสื่อมที่มีระดับ serum creatinine >3.0-4.0 mg/dL จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาโคซาร์ในผู้ป่วยเหล่านี้ จนกว่าจะมีข้อมูลทางด้านความ

ปลอดภัยที่เพียงพอ หากมีความจำเป็นที่ต้องใช้ยา**โคซาร์** ต้องตรวจวัดการทำงานของไตและระดับโปแตสเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด

การลดความเสี่ยงของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต

โดยปกติขนาดเริ่มต้นคือ **โคซาร์** 50 มก. วันละครั้ง สามารถให้ hydrochlorothiazide ขนาดต่ำร่วมด้วยได้ และ/หรือ อาจเพิ่มขนาดยา**โคซาร์**ถึง 100 มก. วันละครั้งได้ ขึ้นอยู่กับการตอบสนองของความดันโลหิต

การป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่พบโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย

โดยปกติขนาดเริ่มต้นคือ 50 มก. วันละครั้ง อาจเพิ่มขนาดยาถึง 100 มก. วันละครั้งได้ ขึ้นอยู่กับการตอบสนองของความดันโลหิต **โคซาร์**สามารถใช้ร่วมกับยารักษาความดันโลหิตสูงอื่นได้ (เช่น ยาขับปัสสาวะ, ยากลุ่ม calcium channel blockers, alpha- หรือ beta-blocker, และยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง) เช่นเดียวกับอินซูลิน และยาลดระดับน้ำตาลในเลือด (เช่น sulfonylureas, glitazones และ glucosidase inhibitors)

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ตัวยานี้

ไม่ควรใช้ยา**โคซาร์**ร่วมกับ aliskiren ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน (ดู ปฏิกริยาต่อกันของยา)

ข้อควรระวัง

ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์

การใช้ยาที่มีผลกับระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินในหญิงมีครรภ์ระยะไตรมาสที่สองและสาม จะลดการทำงานของไตและเพิ่มอัตราการเกิดโรคและเสียชีวิตของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด ผลของถุงน้ำคร่ำแตกตั้งแต่อายุครรภ์อ่อนๆ (oligohydramnios) สามารถมีส่วนทำให้ทารกในครรภ์มีการแบ่งเซลล์ของปอดน้อยผิดปกติ (lung hypoplasia) และโครงกระดูกผิดปกติ (skeletal deformations) อาการข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดในทารกแรกเกิดนั้นรวมถึง skull hypoplasia ปัสสาวะน้อย ความดันโลหิตต่ำ ไตวาย และเสียชีวิต เมื่อตรวจพบการตั้งครรภ์ ให้หยุดใช้ยา**โคซาร์**โดยเร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ ดู **หญิงมีครรภ์**

ผู้ที่มีภาวะภูมิไวเกิน: angioedema (ดู อาการข้างเคียง)

ผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะไม่สมดุลของสารน้ำ/อิเล็กโทรไลต์

ในผู้ป่วยที่มี intravascular volume ต่ำ เช่น ผู้ที่ใช้ยาขับปัสสาวะในขนาดสูง อาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้ ควรแก้ไขภาวะเช่นนี้ก่อนใช้ยา**โคซาร์** หรือปรับขนาดเริ่มต้นของยาลง (ดู **ขนาดและการบริหารยา**)

ภาวะความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์พบได้ทั่วไปในผู้ป่วยที่มีภาวะของไตทำงานบกพร่อง โดยอาจมีหรือไม่มีเบาหวานร่วมด้วย ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่พบโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ**โคซาร์**จะสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตาม

มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง (ดู **อาการข้างเคียงและผลการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ**)

การใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลเพิ่มระดับโปแตสเซียมในเลือด อาจทำให้เกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงได้ (ดู **ปฏิกิริยาต่อกันของยา**)

ผู้ป่วยตับเสื่อม

ตามข้อมูลทางเภสัชวิทยา ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยโรคตับแข็งจะเพิ่มสูงขึ้นเป็นนัยสำคัญ ดังนั้น ควรจะใช้ยาโคซาร์ในขนาดต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับ (ดู **ขนาดและการบริหารยา**)

ผู้ป่วยไตเสื่อม

โดยที่ยาออกฤทธิ์ยับยั้งที่ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน จึงเคยมีรายงานการทำหน้าที่ของไตเปลี่ยนไปรวมถึงไตเสื่อมในผู้ป่วยที่ไตต่อนยา นี้ อย่างไรก็ตาม การทำหน้าที่ของไตที่เปลี่ยนไปจะกลับคืนสู่ปกติเมื่อหยุดการใช้ยา

ยาอื่นที่มีผลต่อระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน อาจทำให้ระดับยูเรียและครีเอตินินในเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดตีบในไตทั้งสองข้างหรือตีบข้างเดียว ในผู้ป่วยที่มีไตข้างเดียว เคยมีรายงานที่คล้ายกันนี้จากการใช้ยาโคซาร์ แต่การทำหน้าที่ของไตที่เปลี่ยนไปจะกลับคืนสู่ปกติเมื่อหยุดใช้ยา

หญิงมีครรภ์

เนื่องจากยาที่มีผลโดยตรงต่อระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน สามารถเป็นเหตุให้เกิดอันตรายและถึงแก่ชีวิตต่อทารกที่กำลังพัฒนาในครรภ์ได้ เมื่อตรวจพบที่กำลังตั้งครรภ์ ให้หยุดใช้ยาโคซาร์ทันที

ถึงแม้ยังไม่มีผลการศึกษาของการใช้ยาโคซาร์ในหญิงมีครรภ์ แต่ผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง ยาโคซาร์แทนโปแตสเซียมมีผลต่อตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดและหลังคลอด ทำให้เกิดอันตรายและถึงตายได้ กลไกนี้เชื่อว่าเป็นผลจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน ในคนระบบการทำงานของไตในขณะที่อยู่ในครรภ์มารดาขึ้นกับเรนิน-แองจิโอเทนซินซึ่งเริ่มพัฒนาในช่วงไตรมาสที่สอง ดังนั้น อัตราเสี่ยงต่อทารกในครรภ์จะสูงขึ้นถ้าใช้ยาต่อไป โดยเฉพาะช่วงไตรมาสที่สองและสามของการตั้งครรภ์

การใช้ยาที่มีผลกับระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินในหญิงมีครรภ์ระยะไตรมาสที่สองและสาม จะลดการทำงานของไตและเพิ่มอัตราการเกิดโรคและเสียชีวิตของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด ผลของถุงน้ำคร่ำแตกตั้งแต่อายุครรภ์อ่อนๆ (oligohydramnios) สามารถมีส่วนทำให้ทารกในครรภ์มีการแบ่งเซลล์ของปอดน้อยผิดปกติ (lung hypoplasia) และโครงกระดูกผิดปกติ (skeletal deformations) อาการข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดในทารกแรกเกิดนั้นรวมถึง skull hypoplasia ปัสสาวะน้อย ความดันโลหิตต่ำ ไตวาย และเสียชีวิต เมื่อตรวจพบการตั้งครรภ์ ให้หยุดใช้ยาโคซาร์โดยเร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้

อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มักจะเกี่ยวข้องกับการใช้ยาเหล่านี้ในหญิงมีครรภ์ไตรมาสที่สองและสาม การศึกษาทางระบาดวิทยาส่วนใหญ่ ซึ่งตรวจสอบความผิดปกติของทารกในครรภ์หลังจากได้รับยาลดความดันโลหิตในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการใช้ยาที่มีผลต่อระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินกับการใช้ยาลดความดันโลหิตสูงตัวอื่น การบริหารจัดการมารดาที่มีความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์อย่างเหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อให้ผลการรักษาเกิดประโยชน์สูงสุดต่อทั้งมารดาและทารกในครรภ์

ในกรณีที่ไม่มีปกติซึ่งไม่มีทางเลือกอื่นที่เหมาะสมแล้ว มาแทนที่การรักษาด้วยยาที่มีผลระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินในผู้ป่วยเฉพาะราย ต้องแจ้งให้มารดาทราบถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ์ ให้ทำการตรวจอัลตราซาวด์เป็นระยะเพื่อประเมินสภาพภายในถุงน้ำคร่ำ (intra-amniotic) ถ้าพบถุงน้ำคร่ำแตกตั้งแต่อายุครรภ์อ่อนๆ (oligohydramnios) หยุดใช้ยาโคซาร์ เว้นเสียแต่พิจารณาแล้วว่าเป็นการช่วยชีวิตมารดา การทดสอบทารกในครรภ์อาจเหมาะสมโดยขึ้นกับจำนวนสัปดาห์ของการตั้งครรภ์ ผู้ป่วยและแพทย์ควรตระหนักถึงอาการถุงน้ำคร่ำแตกตั้งแต่อายุครรภ์อ่อนๆ (oligohydramnios) อาจไม่ปรากฏ จนกว่าภายหลังจากที่ทารกในครรภ์ได้รับอันตราย

อย่างต่อเนื่อง และไม่สามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติได้ ทารกที่คลอดจากมารดาที่เคยใช้ยา**โคซาร์** ควรต้องเฝ้าสังเกตอย่างใกล้ชิดถึงภาวะความดันโลหิตต่ำ ปัสสาวะน้อย และโปแตสเซียมในเลือดสูง

หญิงให้นมบุตร

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าการใช้ยาในหญิงให้นมบุตร ยาจะถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ ดังนั้น จึงควรพิจารณาพิเคราะห์ดูว่ายาจำเป็นยังต่อมารดาแค่ไหน มารดาควรจะหยุดยาอย่างไร ระหว่างหยุดใช้ยาหรือหยุดให้นมบุตร

การใช้ยาในเด็ก

ทารกแรกเกิดที่มีประวัติคลอดจากมารดาที่เคยใช้ยา**โคซาร์**:

หากเกิดภาวะปัสสาวะน้อยหรือความดันโลหิตต่ำ ให้เน้นโดยตรงที่การรักษาความดันโลหิตและการทำ renal perfusion อาจจำเป็นต้องเปลี่ยนถ่ายเลือดหรือล้างไต เพื่อรักษาความดันโลหิตต่ำให้กลับคืนและ/หรือทดแทนการทำงานของไตที่ผิดปกติ

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

จากการศึกษาทางคลินิก อายุไม่มีผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

เชื้อชาติ

จากข้อมูลการศึกษา LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) ประโยชน์ของยา**โคซาร์**ต่ออัตราการเกิดโรคและอัตราการตายของโรคหลอดเลือดหัวใจ เมื่อเปรียบเทียบกับยา atenolol นั้น ไม่สามารถที่จะนำผลมาใช้กับผู้ป่วยผิวดำที่เป็นความดันโลหิตสูงและหัวใจห้องล่างซ้ายโตได้ ถึงแม้ว่ายาทั้งสองจะสามารถลดความดันโลหิตในผู้ป่วยผิวดำได้ก็ตาม จำนวนประชากรทั้งหมดของการศึกษา LIFE 9193 คน การรักษาด้วยยา**โคซาร์** จะมีผลให้ลดความเสี่ยงลง 13.0% เมื่อเทียบกับยา atenolol ($p=0.021$) ในผู้ป่วยที่ตามถึงเป้าหมายหลัก (primary composite endpoint) ของอุบัติการณ์โดยรวมของการตายเนื่องจากโรคหลอดเลือดหัวใจ , เส้นโลหิตในสมองแตก และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ในการศึกษา **โคซาร์**สามารถลดความเสี่ยงของอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ เมื่อเปรียบเทียบกับยา atenolol ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีหัวใจห้องล่างซ้ายโตที่ไม่ใช่ผิวดำ จำนวน 8660 คน โดยดูจากเป้าหมายหลักของการรักษา (primary endpoint) ของอุบัติการณ์โดยรวมของการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ, เส้นโลหิตในสมองแตก และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ($p=0.003$) อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาในผู้ป่วยผิวดำที่ได้รับการรักษาด้วยยา atenolol จะมีความเสี่ยงของการเกิด primary composite endpoint น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยผิวดำที่ได้รับยา**โคซาร์** ($p=0.03$) ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในผู้ป่วยผิวดำ (จำนวน 533 คน หรือประมาณ 6% ของผู้ป่วยในการศึกษา LIFE) ผู้ป่วยจำนวน 29 ใน 263 คน ของกลุ่มที่ได้รับยา atenolol ถึง primary endpoint (11%, 25.9 ต่อ 1000 patient-years) และ 46 ใน 270 คน ในกลุ่มที่ได้รับยา**โคซาร์** (17%, 41.8 ต่อ 1000 patient-years)

ปฏิกิริยาต่อกันของยา

จากการศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์ ไม่พบว่ายาน**โคซาร์**มีปฏิกิริยาระหว่างกันที่เป็นนัยสำคัญทางคลินิกกับกลุ่มยาต่อไปนี้ ไฮโดรคลอโรไธอะไซด์ ดิจอกซิน วอร์ฟาริน ไซเมทีดิน ฟิโนบาร์บิทัล คีโตโคนาโซล และอิริโทรมัยซิน เคยมีรายงานว่าไพรอเพนและฟลูโคนาโซลไปลดระดับสารออกฤทธิ์ที่ได้จากการเมตาโบลิสม (active metabolite) ยังไม่มีการประเมินผลทางคลินิกของปฏิกิริยาระหว่างยาเหล่านี้

เช่นเดียวกับยาอื่นที่ไปยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 หรือฤทธิ์ของมัน การใช้ยาร่วมกันกับกลุ่มยาขับปัสสาวะชนิดรักษา ระดับโปแตสเซียม (ได้แก่ สไปโรโรนแลคโตน, ไตรแอมเทอริน และอมีโลไรด์) ยาเสริมโปแตสเซียม กลุ่มอนุพันธ์ที่

ประกอบด้วยโปแตสเซียม หรือยาอื่นที่มีผลเพิ่มระดับโปแตสเซียมในเลือด (ได้แก่ ยาที่ประกอบด้วยไตรเมโทพริม) อาจทำให้เพิ่มระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้นได้

เช่นเดียวกับยาอื่นที่มีผลต่อการขับถ่ายโซเดียม การขับถ่ายลิเธียมอาจลดน้อยลง ดังนั้น ควรตรวจวัดระดับลิเธียมในซีรัมอย่างระมัดระวัง หากมีการใช้เกลือลิเธียมร่วมกับยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists

ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) รวมถึงยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-2 (COX-2 inhibitors) อาจลดผลของยาขับปัสสาวะและยาลดความดันโลหิตอื่นๆ ดังนั้น ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) รวมถึงยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-2 อาจทำให้ผลในการลดความดันโลหิตของยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists หรือ ACE inhibitors ลดน้อยลง

ในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (เช่น ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีภาวะปริมาตรน้ำน้อย รวมถึงผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ) ซึ่งกำลังได้รับการรักษาด้วยยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ รวมถึงยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-2 การบริหารยาร่วมกับ angiotensin II receptor antagonists หรือ ACE inhibitors อาจมีผลทำให้ภาวะการทำงานของไตแย่ลง รวมถึงมีโอกาสเกิดไตวายเฉียบพลัน ผลนี้โดยปกติสามารถกลับคืนได้ ดังนั้น จึงควรระมัดระวังการให้ยาร่วมกันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การใช้ยา 2 ตัวร่วมกันในการยับยั้งระบบ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) ด้วยยา angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors, หรือ aliskiren มีส่วนสัมพันธ์ในการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดความดันต่ำเป็นลม ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง และเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต (รวมถึงไตวายเฉียบพลัน) เมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยว ให้ตรวจความดันโลหิต การทำงานของไตและอิเล็กโทรไลต์อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา **โคซาร์**

และยาอื่นๆ ที่มีผลต่อ RAAS ไม่ใช้ยา aliskiren ร่วมกับ**โคซาร์**ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน หลีกเลี่ยงการใช้ aliskiren ร่วมกับ**โคซาร์**ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (GFR <60 มิลลิลิตรต่อนาที)

น้ำเกรฟฟรุทมีส่วนประกอบที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP 450 และอาจทำให้ความเข้มข้นของ active metabolite ของยา**โคซาร์**ลดลง ซึ่งอาจจะลดผลการรักษา ควรหลีกเลี่ยงการบริโภคน้ำเกรฟฟรุทขณะได้รับยา**โคซาร์**

อาการข้างเคียง

จากการศึกษาทางคลินิกของการรักษาความดันโลหิตสูง โดยทั่วไปผู้ป่วยทนยา**โคซาร์**ได้ดี อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นมักไม่รุนแรงและเป็นเพียงชั่วคราว ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องหยุดยา อุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงพบน้อยพอกับใช้ Placebo

อาการข้างเคียงที่พบ คือ เวียนศีรษะ เป็นอาการข้างเคียงแต่เพียงอย่างเดียวที่เกิดได้จากยา**โคซาร์**มากกว่า Placebo ประมาณ 1 เปอร์เซ็นต์ นอกนั้นพบได้น้อยกว่า เช่น Orthostatic effects (เกิดน้อยกว่า 1 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้) ผื่นพบน้อยมาก

จากการศึกษาทางคลินิกแบบ double-blind controlled ของการรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูง พบรายงานการเกิดอาการข้างเคียงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยเมื่อใช้ยา**โคซาร์** โดยไม่คำนึงว่าจะเกิดเนื่องจากการใช้ยาหรือไม่:

	โคซาร์ (n=2085)	Placebo (n=535)
<i>ระบบร่างกายโดยทั่วไป</i>		
ปวดในช่องท้อง	1.7	1.7
อ่อนเพลีย/อ่อนแรง	3.8	3.9
ปวดหน้าอก	1.1	2.6
บวมหน้า/บวม	1.7	1.9
<i>ระบบหลอดเลือดและหัวใจ</i>		
รู้สึกใจสั่น	1.0	0.4
หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	1.0	1.7
<i>ระบบย่อยอาหาร</i>		
ท้องร่วง	1.9	1.9
อาหารไม่ย่อย	1.1	1.5
คลื่นไส้	1.8	2.8
<i>ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก</i>		
ปวดหลัง	1.6	1.1
ตะคริว	1.0	1.1
<i>ระบบประสาทและจิตใจ</i>		
เวียนศีรษะ	4.1	2.4
ปวดศีรษะ	14.1	17.2
นอนไม่หลับ	1.1	0.7
<i>ระบบทางเดินหายใจ</i>		
ไอ	3.1	2.6
คัดจมูก	1.3	1.1
หลอดคอกอักเสบ	1.5	2.6
ไซนัสผิดปกติ	1.0	1.3
ติดเชื้ทางเดินหายใจส่วนบน	6.5	5.6

ในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีหัวใจห้องล่างซ้ายโต พบว่าผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อาการอันไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุจากยาที่พบได้น้อย คือ มีนงง อ่อนเปลี้ย/อ่อนล้า และมีอาการรู้สึกหมุน

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานในตอนเริ่มต้นของศึกษา LIFE พบว่าในกลุ่มที่ได้รับโคซาร์ จะมีอุบัติการณ์ในการเกิดเป็นเบาหวานใหม่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา atenolol (ผู้ป่วย 242 ราย เทียบกับ 320 ราย ตามลำดับ,

p<0.001) เพราะว่าไม่มีกลุ่มยาหลอกในการศึกษานี้และไม่สามารถบอกได้ว่า เป็นผลดีของการใช้โคซาร์หรือเป็นอาการอื่นไม่พึงประสงค์ของยา atenolol

ในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่พบโปรตีนในปัสสาวะ พบว่าผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุจากยาที่พบได้น้อย คือ อ่อนเพลีย/อ่อนล้า มึนงง ความดันโลหิตต่ำ และภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง (ดู ข้อควรระวัง, ผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะไม่สมดุลของสารน้ำ/อิเล็กโทรไลต์)

ภายหลังยาสู่ท้องตลาดมีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงดังนี้:

ภาวะภูมิไวเกิน: ปฏิกิริยา Anaphylactic, Angioedema รวมทั้งอาการบวมของกล่องเสียงและช่องสายเสียง ทำให้เกิดทางเดินหายใจอุดตัน และ/หรือ มีอาการบวมของใบหน้า ปาก หลอดคอ และ/หรือ ลิ้น ซึ่งพบน้อยในผู้ที่ใช้ยาโลซาร์แทน ผู้ป่วยบางรายในกลุ่มนี้ก็เคยเกิด Angioedema จากการใช้อื่นรวมทั้ง ACE inhibitors พบรายงานการเกิดอาการ intestinal angioedema ในผู้ป่วยที่ใช้ยา Angiotensin II receptor antagonists รวมถึงการเกิดอาการดังกล่าวในผู้ป่วยบางรายที่ใช้ยาโลซาร์แทน หลอดเลือดอักเสบ รวมทั้งผื่นพรายยาแบบ Henoch-Schoenlein มีรายงานน้อยมาก

ระบบทางเดินอาหาร: ตับอักเสบ (พบน้อย) ตับทำงานผิดปกติ อาเจียน

ความผิดปกติทั่วไปและตำแหน่งที่ฉีด: ไม่สบายตัว

ระบบเลือด: โลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (พบรายงานน้อยมาก)

ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ: ปวดกล้ามเนื้อ ปวดที่ข้อต่อ

ระบบประสาทและจิตใจ: ไมเกรน ความรู้สึกเวียนศีรษะ

ระบบสืบพันธุ์และความผิดปกติของเต้านม: ความผิดปกติในการแข็งตัวของอวัยวะเพศ หรือไม่มีสมรรถภาพทางเพศ

ระบบทางเดินหายใจ: ไอ

ระบบผิวหนัง: ผื่นลมพิษ คัน ผื่นหนังแดงผิดปกติ ภาวะไวต่อแสง

การศึกษาทางห้องปฏิบัติการ

จากการศึกษาทางคลินิกของการรักษาความดันโลหิตสูง พบว่าการใช้ยาโคซาร์มีผลน้อยมากต่อการเปลี่ยนแปลงค่ามาตรฐานต่างๆ ทางห้องปฏิบัติการ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง (ซีรัมโปแตสเซียมมากกว่า 5.5 mEq/L) เกิดได้ประมาณ 1.5% ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวกับความดันโลหิตสูง ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่พบโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย 9.9% ของผู้ป่วยได้รับยาโคซาร์ และ 3.4% ได้รับยาหลอก จะ

เกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง (ดู **ข้อควรระวัง**, ผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะไม่สมดุลของสารน้ำ/อิเล็กโทรไลต์) ค่า ALT เพิ่มขึ้นพบได้น้อยมากและมักจะกลับคืนสู่ค่าปกติเมื่อหยุดใช้ยา

การใช้ยาเกินขนาด

ส่วนใหญ่อาการที่ตรวจพบเมื่อใช้ยาเกินขนาด ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ และหัวใจเต้นเร็ว ภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ มักเกิดจากการกระตุ้นของระบบประสาทอัตโนมัติ พาราซิมพาเทติก (vagal) กรณีที่เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ควรให้การรักษาช่วยโดยเร็ว

ทั้งตัวยาโกลซาร์แทน และสารที่ได้จากการเมตาโบลิสมไม่สามารถขจัดออกโดยทาง hemodialysis

ขนาดบรรจุ

ยาเม็ด**โคซาร์** 50 มิลลิกรัม และ 100 มิลลิกรัม บรรจุอยู่ในกล่องขนาด 30 เม็ด

คำเตือน:

1. ห้ามใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์
2. ถ้าหากมีอาการซึมลงหรือคลื่นไส้ อาเจียน ให้ปรึกษาแพทย์
3. หากใช้ยานี้แล้วเกิดอาการบวมของใบหน้า ริมฝีปาก ลิ้น กล้องเสียง หรือหายใจลำบาก ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์ทันที
4. ยานี้อาจทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง
5. ยานี้อาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับโปแตสเซียม หรือยาขับปัสสาวะชนิดรักษาระดับโปแตสเซียม (potassium sparing diuretics)

นำส่งโดย **บริษัท ออร์กานอน (ประเทศไทย) จำกัด**
กรุงเทพฯ ประเทศไทย

PRODUCT CIRCULAR

S-THL-OG0954-T-102024

RCN100004247-TH

Tablets

COZAAR®

(losartan potassium)

THERAPEUTIC CLASS

COZAAR^{*} (losartan potassium), the first of a new class of agents for the treatment of hypertension, is an angiotensin II receptor (type AT₁) antagonist. COZAAR also provides a reduction in the combined risk of

cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and renal protection for type 2 diabetic patients with proteinuria.

INDICATIONS

Hypertension

COZAAR is indicated for the treatment of hypertension.

Reduction in the Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy

COZAAR is indicated to reduce the risk of cardiovascular morbidity and mortality as measured by the combined incidence of cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (see RACE).

Renal Protection in Type 2 Diabetic Patients with Proteinuria

COZAAR is indicated to delay the progression of renal disease as measured by a reduction in the combined incidence of doubling of serum creatinine, end stage renal disease (need for dialysis or renal transplantation) or death; and to reduce proteinuria.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

COZAAR may be administered with or without food.

COZAAR may be administered with other antihypertensive agents.

Hypertension

The usual starting and maintenance dose is 50 mg once daily for most patients. The maximal antihypertensive effect is attained 3-6 weeks after initiation of therapy. Some patients may receive an additional benefit by increasing the dose to 100 mg once daily.

For patients with intravascular volume-depletion (e.g., those treated with high-dose diuretics), a starting dose of 25 mg once daily should be considered (see PRECAUTIONS).

No initial dosage adjustment is necessary for elderly patients or for patients with renal impairment, including patients on dialysis. A lower dose should be considered for patients with a history of hepatic impairment (see PRECAUTIONS).

There is insufficient safety information with the use of COZAAR in patients with renal impairment who have serum creatinine >3.0-4.0 mg/dL. Therefore, the use of COZAAR in these patients is not

recommended. If COZAAR is needed to be used, renal function and serum potassium must be closely monitored.

Reduction in the Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy

The usual starting dose is 50 mg of COZAAR once daily. A low dose of hydrochlorothiazide should be added and/or the dose of COZAAR should be increased to 100 mg once daily based on blood pressure response.

Renal Protection in Type 2 Diabetic Patients with Proteinuria

The usual starting dose is 50 mg once daily. The dose may be increased to 100 mg once daily based on blood pressure response. COZAAR may be administered with other antihypertensive agents (e.g., diuretics, calcium channel blockers, alpha- or beta-blockers, and centrally acting agents) as well as with insulin and other commonly used hypoglycemic agents (e.g., sulfonylureas, glitazones and glucosidase inhibitors).

CONTRAINDICATIONS

COZAAR is contraindicated in patients who are hypersensitive to any component of this product.

COZAAR should not be administered with aliskiren in patients with diabetes (see DRUG INTERACTIONS).

PRECAUTIONS

Fetal Toxicity

Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential

neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue COZAAR as soon as possible. See PREGNANCY.

Hypersensitivity: Angioedema. See SIDE EFFECTS.

Hypotension and Electrolyte/Fluid Imbalance

In patients who are intravascularly volume-depleted (e.g., those treated with high-dose diuretics), symptomatic hypotension may occur. These conditions should be corrected prior to administration of COZAAR, or a lower starting dose should be used (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Electrolyte imbalances are common in patients with renal impairment, with or without diabetes, and should be addressed. In a clinical study conducted in type 2 diabetic patients with proteinuria, the incidence of hyperkalemia was higher in the group treated with COZAAR as compared to the placebo group; however, few patients discontinued therapy due to hyperkalemia (see SIDE EFFECTS and *Laboratory Test Findings*).

Concomitant use of other drugs that may increase serum potassium may lead to hyperkalemia (see DRUG INTERACTIONS).

Liver Function Impairment

Based on pharmacokinetic data which demonstrate significantly increased plasma concentrations of losartan in cirrhotic patients, a lower dose should be considered for patients with a history of hepatic impairment (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Renal Function Impairment

As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin system, changes in renal function including renal failure have been reported in susceptible individuals; these changes in renal function may be reversible upon discontinuation of therapy.

Other drugs that affect the renin-angiotensin system may increase blood urea and serum creatinine in patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney. Similar effects

have been reported with COZAAR; these changes in renal function may be reversible upon discontinuation of therapy.

PREGNANCY

Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus. When pregnancy is detected, discontinue COZAAR as soon as possible.

Although there is no experience with the use of COZAAR in pregnant women, animal studies with losartan potassium have demonstrated fetal and neonatal injury and death, the mechanism of which is believed to be pharmacologically mediated through effects on the renin-angiotensin system. In humans, fetal renal perfusion, which is dependent upon the development of the renin-angiotensin system, begins in the second trimester; thus, risk to the fetus increases if COZAAR is administered during the second or third trimesters of pregnancy.

Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations. Potential neonatal adverse effects include skull hypoplasia, anuria, hypotension, renal failure, and death. When pregnancy is detected, discontinue COZAAR as soon as possible.

These adverse outcomes are usually associated with the use of these drugs in the second and third trimesters of pregnancy. Most epidemiologic studies examining fetal abnormalities after exposure to antihypertensive use in the first trimester have not distinguished drugs affecting the renin-angiotensin system from other antihypertensive agents. Appropriate management of maternal hypertension during pregnancy is important to optimize outcomes for both mother and fetus.

In the unusual case that there is no appropriate alternative to therapy with drugs affecting the renin-angiotensin system for a particular patient, apprise the mother of the potential risk to the fetus. Perform serial ultrasound examinations to assess the intra-amniotic environment. If oligohydramnios is observed, discontinue COZAAR, unless it is considered life-saving for the mother. Fetal testing may be appropriate, based on the week of pregnancy. Patients and physicians should be aware, however, that oligohydramnios may not appear until after the fetus has sustained irreversible injury. Closely observe infants with histories of *in utero* exposure to COZAAR for hypotension, oliguria, and hyperkalemia.

NURSING MOTHERS

It is not known whether losartan is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse effects on the nursing infant, a decision should be made

whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

PEDIATRIC USE

Neonates with a history of *in utero* exposure to COZAAR:

If oliguria or hypotension occur, direct attention toward support of blood pressure and renal perfusion.

Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.

USE IN THE ELDERLY

In clinical studies there was no age-related difference in the efficacy or safety profile of losartan.

RACE

Based on the LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) study, the benefits of COZAAR on cardiovascular morbidity and mortality compared to atenolol do not apply to Black patients with hypertension and left ventricular hypertrophy although both treatment regimens effectively lowered blood pressure in Black patients. In the overall LIFE study population (n=9193), treatment with COZAAR resulted in a 13.0% risk reduction (p=0.021) as compared to atenolol for patients reaching the primary composite endpoint of the combined incidence of cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction. In this study, COZAAR decreased the risk of cardiovascular morbidity and mortality compared to atenolol in non-Black, hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (n=8660) as measured by the primary endpoint of the combined incidence of cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction (p=0.003). In this study, however, Black patients treated with atenolol were at lower risk of experiencing the primary composite endpoint compared with Black patients treated with COZAAR (p=0.03). In the subgroup of Black patients (n=533; 6% of the LIFE study patients), there were 29 primary endpoints among 263 patients on atenolol (11%, 25.9 per 1000 patient-years) and 46 primary endpoints among 270 patients (17%, 41.8 per 1000 patient-years) on COZAAR.

DRUG INTERACTIONS

In clinical pharmacokinetic trials, no drug interactions of clinical significance have been identified with hydrochlorothiazide, digoxin, warfarin, cimetidine, phenobarbital, ketoconazole, and erythromycin.

Rifampin and fluconazole have been reported to reduce levels of active metabolite. The clinical consequences of these interactions have not been evaluated.

As with other drugs that block angiotensin II or its effects, concomitant use of potassium-sparing diuretics (e.g., spironolactone, triamterene, amiloride), potassium supplements, salt substitutes containing

potassium , or other drugs that may increase serum potassium (e.g., trimethoprim-containing products) may lead to increases in serum potassium.

As with other drugs which affect the excretion of sodium, lithium excretion may be reduced. Therefore, serum lithium levels should be monitored carefully if lithium salts are to be co-administered with angiotensin II receptor antagonists.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2 inhibitors) may reduce the effect of diuretics and other antihypertensive drugs. Therefore, the antihypertensive effect of angiotensin II receptor antagonists or ACE inhibitors may be attenuated by NSAIDs including selective COX-2 inhibitors.

In some patients with compromised renal function (e.g., elderly patients or patients who are volume-depleted, including those on diuretic therapy) who are being treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, including selective cyclooxygenase-2 inhibitors, the co-administration of angiotensin II receptor antagonists or ACE inhibitors may result in a further deterioration of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible. Therefore, the combination should be administered with caution in patients with compromised renal function.

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors, or aliskiren is associated with increased risks of hypotension, syncope, hyperkalemia, and changes in renal function (including acute renal failure) compared to monotherapy. Close monitor blood pressure, renal function, and electrolytes in patients on COZAAR and other agents that affect the RAAS.

Do not co-administer aliskiren with COZAAR in patients with diabetes. Avoid use of aliskiren with COZAAR in patients with renal impairment (GFR <60 mL/min).

Grapefruit juice contains components that inhibit CYP 450 enzymes and may lower the concentration of the active metabolite of COZAAR which may reduce the therapeutic effect. Consumption of grapefruit juice should be avoided while taking COZAAR.

SIDE EFFECTS

COZAAR has been found to be generally well tolerated in controlled clinical trials for hypertension; side effects have usually been mild and transient in nature and have not required discontinuation of therapy. The overall incidence of side effects reported with COZAAR was comparable to placebo.

In controlled clinical trials for essential hypertension, dizziness was the only side effect reported as drug related that occurred with an incidence greater than placebo in one percent or more of patients treated with COZAAR. In addition, dose-related orthostatic effects were seen in less than one percent of patients. Rarely, rash was reported, although the incidence in controlled clinical trials was less than placebo.

In these double-blind controlled clinical trials for essential hypertension, the following adverse experiences reported with COZAAR occurred in ≥ 1 percent of patients, regardless of drug relationship:

	COZAAR (n=2085)	Placebo (n=535)
<i>Body as a Whole</i>		
Abdominal pain	1.7	1.7
Asthenia/fatigue	3.8	3.9
Chest pain	1.1	2.6
Edema/swelling	1.7	1.9
<i>Cardiovascular</i>		
Palpitation	1.0	0.4
Tachycardia	1.0	1.7
<i>Digestive</i>		
Diarrhea	1.9	1.9
Dyspepsia	1.1	1.5
Nausea	1.8	2.8
<i>Musculoskeletal</i>		
Back pain	1.6	1.1
Muscle cramps	1.0	1.1
<i>Nervous/Psychiatric</i>		
Dizziness	4.1	2.4
Headache	14.1	17.2
Insomnia	1.1	0.7
<i>Respiratory</i>		
Cough	3.1	2.6
Nasal congestion	1.3	1.1
Pharyngitis	1.5	2.6
Sinus disorder	1.0	1.3
Upper respiratory infection	6.5	5.6

COZAAR was generally well tolerated in a controlled clinical trial in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The most common drug-related side effects were dizziness, asthenia/fatigue, and vertigo.

In the LIFE study, among patients without diabetes at baseline, there was a lower incidence of new onset diabetes mellitus with COZAAR as compared to atenolol (242 patients versus 320 patients, respectively, $p < 0.001$). Because there was no placebo group included in the study, it is not known if this represents a beneficial effect of COZAAR or an adverse effect of atenolol.

COZAAR was generally well tolerated in a controlled clinical trial in type 2 diabetic patients with proteinuria. The most common drug-related side effects were asthenia/fatigue, dizziness, hypotension and hyperkalemia (see PRECAUTIONS, Hypotension and Electrolyte/Fluid Imbalance).

The following additional adverse reactions have been reported in post-marketing experience:

Hypersensitivity: Anaphylactic reactions, angioedema including swelling of the larynx and glottis causing airway obstruction and/or swelling of the face, lips, pharynx and/or tongue has been reported rarely in patients treated with losartan; some of these patients previously experienced angioedema with other drugs including ACE inhibitors. Intestinal angioedema has been reported in patients treated with angiotensin II receptor antagonists including few cases with losartan. Vasculitis, including Henoch-Schoenlein purpura, has been reported rarely.

Gastrointestinal: Hepatitis (reported rarely), liver function abnormalities, vomiting.

General disorders and administration site conditions: Malaise.

Hematologic: Anemia, thrombocytopenia (reported rarely).

Musculoskeletal: Myalgia, arthralgia.

Nervous System/Psychiatric: Migraine, dysgeusia.

Reproductive system and breast disorders: Erectile dysfunction/impotence.

Respiratory: Cough.

Skin: Urticaria, pruritus, erythroderma, photosensitivity.

Laboratory Test Findings

In controlled clinical trials for essential hypertension, clinically important changes in standard laboratory parameters were rarely associated with administration of COZAAR. Hyperkalemia (serum potassium >5.5 mEq/L) occurred in 1.5% of patients in the hypertension clinical trials. In a clinical study conducted in type 2 diabetic patients with proteinuria, 9.9% of patients treated with COZAAR and 3.4% of patients treated with placebo developed hyperkalemia (see PRECAUTIONS, Hypotension and Electrolyte/Fluid Imbalance). Elevations of ALT occurred rarely and usually resolved upon discontinuation of therapy.

OVERDOSAGE

Limited data are available in regard to overdosage in humans. The most likely manifestation of overdosage would be hypotension and tachycardia; bradycardia could occur from parasympathetic (vagal) stimulation. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted.

Neither losartan nor the active metabolite can be removed by hemodialysis.

AVAILABILITY

COZAAR 50 mg and 100 mg are supplied in pack of 30's.

Warning:

1. This drug is prohibited in pregnant women.
2. Consult physician if lethargy, or nausea, vomiting occur.
3. If angioedema including swelling of the larynx and glottis causing airway obstruction and/or swelling of the face, lips, pharynx and/or tongue occurs, discontinue the drug and consult physician immediately.
4. Impairment of renal function may occur, so use with caution.
5. Development of hyperkalemia may occur, concomitant use of potassium supplement or potassium sparing diuretic is not recommended.

Imported by **ORGANON (THAILAND) LTD.**
 Bangkok, Thailand