

**PŘÍLOHA I**  
**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,**  
**ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATELÉ A DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**  
**V ČLENSKÝCH STÁTECH**

| <b><u>Členský stát</u></b> | <b><u>Držitel rozhodnutí o registraci</u></b>                                      | <b><u>Smyšlený název</u></b><br>Losartanum kalicum | <b><u>Koncentrace</u></b>    | <b><u>Léková forma</u></b> | <b><u>Způsob podání</u></b> | <b><u>Obsah</u></b><br><b><u>(koncentrace)</u></b> |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|
| Rakousko                   | Merck Sharp & Dohme GmbH<br>Donau-City-Straße 6, 1220 Wien,<br>Rakousko            | Cosaar 12,5 mg -<br>Filmdabletten                  | 12,5 mg                      | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |
| Rakousko                   | Merck Sharp & Dohme GmbH<br>Donau-City-Straße 6, 1220 Wien,<br>Rakousko            | Cosaar 50 mg -<br>Filmdabletten                    | 50 mg                        | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |
| Rakousko                   | Merck Sharp & Dohme GmbH<br>Donau-City-Straße 6, 1220 Wien,<br>Rakousko            | Cosaar 100 mg -<br>Filmdabletten                   | 100 mg                       | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |
| Belgie                     | Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée<br>de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels,<br>Belgie | COZAAR 100 mg                                      | 100 mg                       | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |
| Belgie                     | Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée<br>de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels,<br>Belgie | COZAAR 50 mg                                       | 50 mg                        | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |
| Belgie                     | Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée<br>de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels,<br>Belgie | COZAAR 12,5 mg                                     | 12,5 mg                      | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |
| Belgie                     | Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée<br>de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels,<br>Belgie | COZAAR CARDIO<br>START                             | 21 X 12,5 mg<br>+ 14 X 50 mg | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |
| Belgie                     | Therabel Pharma S.A. - Rue Egide<br>Van Ophem 108 - B-1180 Brussels,<br>Belgie     | LOORTAN 100 mg                                     | 100 mg                       | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |
| Belgie                     | Therabel Pharma S.A. - Rue Egide<br>Van Ophem 108 - B-1180 Brussels,<br>Belgie     | LOORTAN 50 mg                                      | 50 mg                        | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |
| Belgie                     | Therabel Pharma S.A. - Rue Egide<br>Van Ophem 108 - B-1180 Brussels,<br>Belgie     | LOORTAN 12,50 mg                                   | 12,5mg                       | Potahovaná<br>tableta      | Perorální podání            | N/A                                                |

|                 |                                                                                                                                            |                      |                           |                    |                  |     |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------|------------------|-----|
| Belgie          | Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgie                                                                   | LOORTAN CARDIO START | 21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Bulharsko       | Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD<br>55 Nikola Vaptzarov blvd.<br>EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl.<br>1407 Sofia, Bulharsko | Cozaar               | 50 mg                     | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Kypr            | Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands                                                                     | COZAAR               | 50MG                      | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Kypr            | Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands                                                                     | COZAAR               | 100MG                     | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Česká republika | Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Nizozemí                                                             | COZAAR 12,5mg        | 12,5 mg                   | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Česká republika | Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Nizozemí                                                             | COZAAR 50mg          | 50 mg                     | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Česká republika | Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Nizozemí                                                             | COZAAR 100mg         | 100 mg                    | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Dánsko          | Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemí                                                                            | Cozaar               | 12,5 mg                   | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Dánsko          | Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemí                                                                            | Cozaar               | 50 mg                     | Filmcoated tablet  | Perorální podání | N/A |
| Dánsko          | Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemí                                                                            | Cozaar               | 100 mg                    | Filmcoated tablet  | Perorální podání | N/A |
| Dánsko          | Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Nizozemí                                                                             | Cozaar Startpakke    | 12,5 mg + 50 mg           | Filmcoated tablet  | Perorální podání | N/A |

|          |                                                                                         |                                       |                                              |                         |                  |     |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|------------------|-----|
| Estonsko | Merck Sharp & Dohme OÜ<br>Peterburi tee 46<br>11415 Tallinn, Estonsko                   | Cozaar                                | 100mg                                        | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Estonsko | Merck Sharp & Dohme OÜ<br>Peterburi tee 46<br>11415 Tallinn, Estonsko                   | Cozaar                                | 50mg                                         | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Estonsko | Merck Sharp & Dohme OÜ<br>Peterburi tee 46<br>11415 Tallinn, Estonsko                   | Cozaar 12,5 mg                        | 12,5mg                                       | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Finsko   | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>P.O.Box 581<br>2003 PC HAARLEM<br>Nizozemí | Cozaar                                | 12.5 mg                                      | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Finsko   | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>P.O.Box 581<br>2003 PC HAARLEM<br>Nizozemí | Cozaar                                | 12.5 mg and<br>50 mg<br>(initiation<br>pack) | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Finsko   | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>P.O.Box 581<br>2003 PC HAARLEM<br>Nizozemí | Cozaar                                | 50 mg                                        | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Finsko   | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39<br>P.O.Box 581<br>2003 PC HAARLEM<br>Nizozemí | Cozaar                                | 100 mg                                       | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Francie  | Merck Sharp Dohme Chibret<br>3 av. Hoche<br>75114 Paris Cedex 08, Francie               | Cozaar 100 mg<br>film-coated tablets  | 100 mg                                       | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Francie  | Merck Sharp Dohme Chibret<br>3 av. Hoche<br>75114 Paris Cedex 08, Francie               | Cozaar 50 mg scored<br>coated tablets | 50 mg                                        | Scored coated<br>tablet | Perorální podání | N/A |

|          |                                                                      |                                                    |         |                         |                  |     |
|----------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|-------------------------|------------------|-----|
| Německo  | MSD Chibropharm GmbH Postfach<br>1202 D-85530 Haar, Německo          | CARDOPAL START<br>12,5 mg Filmtabletten            | 12,5 mg | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Německo  | MSD Chibropharm GmbH Postfach<br>1202 D-85530 Haar, Německo          | LORZAAR 100 mg<br>Filmtabletten                    | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Německo  | MSD Chibropharm GmbH Postfach<br>1202 D-85530 Haar, Německo          | LORZAAR 50 mg<br>Filmtabletten                     | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Německo  | MSD Chibropharm GmbH Postfach<br>1202 D-85530 Haar, Německo          | LORZAAR<br>PROTECT 100 mg<br>Filmtabletten         | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Německo  | MSD Chibropharm GmbH Postfach<br>1202 D-85530 Haar, Německo          | LORZAAR<br>PROTECT 50 mg<br>Filmtabletten          | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Německo  | MSD Chibropharm GmbH Postfach<br>1202 D-85530 Haar, Německo          | LORZAAR START<br>12,5 mg Filmtabletten             | 12,5 mg | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Německo  | MSD Chibropharm GmbH Postfach<br>1202 D-85530 Haar, Německo          | PINZAAR 100 mg<br>Filmtabletten                    | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Německo  | MSD Chibropharm GmbH Postfach<br>1202 D-85530 Haar, Německo          | PINZAAR 50 mg<br>Filmtabletten                     | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Německo  | VARIPHARM ARZNEIMITTEL<br>GmbH<br>Lindenplatz 1 85540, Haar, Německo | LORZAAR<br>VARIPHARMSTART<br>12,5 mg Filmtabletten | 12,5 mg | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Řecko    | VIANEX A.E.<br>Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671,<br>Řecko         | COZAAR                                             | 12.5 mg | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Řecko    | VIANEX A.E.<br>Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671,<br>Řecko         | COZAAR                                             | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Řecko    | VIANEX A.E.<br>Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671,<br>Řecko         | COZAAR                                             | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Maďarsko | MSD Hungary Ltd<br>50, Alkotas str.<br>H-1123 Budapest, Maďarsko     | Cozaar                                             | 12,5 mg | Tablets,<br>film-coated | Perorální podání | N/A |

|          |                                                                                      |                                                      |               |                         |                  |     |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|------------------|-----|
| Maďarsko | MSD Hungary Ltd<br>50, Alkotas str.<br>H-1123 Budapest, Maďarsko                     | Cozaar                                               | 50 mg         | Tablets,<br>film-coated | Perorální podání | N/A |
| Maďarsko | MSD Hungary Ltd<br>50, Alkotas str.<br>H-1123 Budapest, Maďarsko                     | Cozaar                                               | 100 mg        | Tablets,<br>film-coated | Perorální podání | N/A |
| Irsko    | Merck Sharp & Dohme Limited<br>Hertford Road, Hoddesdon,<br>EN11 9BU, United Kingdom | COZAAR<br>Herts Film-coated Tablets                  | 50 mg 50 mg   | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Irsko    | Merck Sharp & Dohme Limited<br>Hertford Road, Hoddesdon,<br>EN11 9BU, United Kingdom | COZAAR<br>Herts Film-coated Tablets                  | 100 mg 100 mg | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Irsko    | Merck Sharp & Dohme Limited<br>Hertford Road, Hoddesdon,<br>EN11 9BU, United Kingdom | COZAAR<br>Herts Film-coated Tablets                  | 12.5mg 12.5mg | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Itálie   | Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.<br>Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Itálie         | LORTAAN 50 mg<br>comprese rivestite<br>con film      | 50 mg         | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Itálie   | Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.<br>Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Itálie         | LORTAAN 12,5 mg<br>comprese rivestite<br>con film    | 12.5 mg       | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Itálie   | Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.<br>Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Itálie         | LORTAAN 100 mg<br>comprese rivestite<br>con film     | 100 mg        | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Itálie   | Neopharmed SpA<br>Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Itálie                              | NEO-LOTAN 50 mg<br>comprese rivestite<br>con film    | 50 mg         | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |
| Itálie   | Neopharmed SpA<br>Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Itálie                              | NEO-LOTAN<br>12,5 mg compresse<br>rivestite con film | 12.5 mg       | Potahovaná<br>tableta   | Perorální podání | N/A |

|          |                                                                                                  |                                                    |         |                       |                  |     |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|-----------------------|------------------|-----|
| Itálie   | Neopharmed SpA<br>Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Itálie                                          | NEO-LOTAN 100 mg<br>comprese rivestite<br>con film | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Itálie   | Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche<br>Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47,<br>00144 Rome, Itálie | LOSAPREX 50 mg<br>comprese rivestite<br>con film   | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Itálie   | Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche<br>Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47,<br>00144 Rome, Itálie | LOSAPREX 12,5 mg<br>comprese rivestite<br>con film | 12.5 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Itálie   | Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche<br>Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47,<br>00144 Rome, Itálie | LOSAPREX 100 mg<br>comprese rivestite<br>con film  | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Lotyšsko | SIA Merck Sharp & Dohme Latvia,<br>Latvija;<br>Skanstes street 13, LV-1013, Riga,<br>Lotyšsko    | Cozaar 50 mg<br>film-coated tablets                | 50 mg   | Potahované<br>tablety | Perorální podání | N/A |
| Lotyšsko | SIA Merck Sharp & Dohme Latvia,<br>Latvija;<br>Skanstes street 13, LV-1013, Riga,<br>Lotyšsko    | Cozaar 100 mg<br>film-coated tablets               | 100 mg  | Potahované<br>tablety | Perorální podání | N/A |
| Litva    | UAB Merck Sharp & Dohme,<br>Geležinio Vilko 18A,<br>LT- 01112 Vilnius, Litva                     | Cozaar<br>(Losartan)                               | 12,5 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Litva    | UAB Merck Sharp & Dohme,<br>Geležinio Vilko 18A,<br>LT- 01112 Vilnius, Litva                     | Cozaar<br>(Losartan)                               | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Litva    | UAB Merck Sharp & Dohme,<br>Geležinio Vilko 18A,<br>LT- 01112 Vilnius, Litva                     | Cozaar<br>(Losartan)                               | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |

|             |                                                                                           |                                        |                           |                    |                  |     |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|--------------------|------------------|-----|
| Lucembursko | Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgie              | COZAAR 100 mg                          | 100 mg                    | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Lucembursko | Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgie              | COZAAR 50 mg                           | 50 mg                     | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Lucembursko | Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgie              | COZAAR 12,5 mg                         | 12,5 mg                   | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Lucembursko | Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgie              | COZAAR CARDIO START                    | 21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Lucembursko | Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgie                  | LOORTAN 100 mg                         | 100 mg                    | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Lucembursko | Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgie                  | LOORTAN 50 mg                          | 50 mg                     | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Lucembursko | Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgie                  | LOORTAN 12,50 mg                       | 12,5mg                    | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Lucembursko | Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgie                  | LOORTAN CARDIO START                   | 21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Malta       | Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie | "Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita | 100mg                     | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |
| Malta       | Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie | "Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita  | 50mg                      | Potahovaná tableta | Perorální podání | N/A |

|             |                                                                                                                                                   |               |         |                       |                  |     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|-----------------------|------------------|-----|
| Nizozemí    | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                                                                                  | Cozaar 50     | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Nizozemí    | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                                                                                  | Cozaar 100    | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Polsko      | MSD Polska Sp. z o.o.<br>Chłodna 51<br>00-867 Warsaw, Polsko                                                                                      | COZAAR        | 12.5 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Polsko      | MSD Polska Sp. z o.o.<br>Chłodna 51<br>00-867 Warsaw, Polsko                                                                                      | COZAAR        | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Polsko      | MSD Polska Sp. z o.o.<br>Chłodna 51<br>00-867 Warsaw, Polsko                                                                                      | COZAAR        | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Portugalsko | Merck Sharp & Dohme, Lda.<br>Quinta da Fonte - Edifício Vasco da<br>Gama, 19 - Porto Salvo<br>P.O. Box 214<br>2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko | COZAAR        | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Portugalsko | Merck Sharp & Dohme, Lda.<br>Quinta da Fonte - Edifício Vasco da<br>Gama, 19 - Porto Salvo<br>P.O. Box 214<br>2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko | COZAAR 100 mg | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Portugalsko | Merck Sharp & Dohme, Lda.<br>Quinta da Fonte - Edifício Vasco da<br>Gama, 19 - Porto Salvo<br>P.O. Box 214<br>2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko | COZAAR IC     | 12.5 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |

|             |                                                                                                                                                              |                                       |                    |                       |                  |     |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------|-----|
| Portugalsko | Merck Sharp & Dohme, Lda.<br>Quinta da Fonte - Edifício Vasco da<br>Gama, 19 - Porto Salvo<br>P.O. Box 214<br>2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko            | COZAAR IC –<br>Titulação              | 12,5 mg +<br>50 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Portugalsko | LABORATÓRIO MEDINFAR,<br>Produtos Farmacêuticos, SA<br>Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º<br>Venda Nova<br>2700-547 Amadora, Portugalsko                      | LORTAAN IC                            | 12,5 mg            | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Portugalsko | LABORATÓRIO MEDINFAR,<br>Produtos Farmacêuticos, SA<br>Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º<br>Venda Nova<br>2700-547 Amadora, Portugalsko                      | LORTAAN IC-<br>Titulação              | 12,5 mg +<br>50 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Portugalsko | LABORATÓRIO MEDINFAR,<br>Produtos Farmacêuticos, SA<br>Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º<br>Venda Nova<br>2700-547 Amadora, Portugalsko                      | LORTAAN                               | 50 mg              | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Portugalsko | LABORATÓRIO MEDINFAR,<br>Produtos Farmacêuticos, SA Rua<br>Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º<br>Venda Nova<br>2700-547 Amadora, Portugalsko                      | LORTAAN 100mg                         | 100 mg             | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Rumunsko    | Merck Sharp & Dohme Romania<br>S.R.L.<br>Bucharest Business Park<br>Șos. București-Ploiești, Nr. 1A,<br>Clădirea C1, Etaj 3<br>Sector 1, București, Rumunsko | COZAAR,<br>comprimat filmat,<br>50 mg | 50 mg              | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Slovensko   | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem<br>P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                                                      | COZAAR 12,5 mg                        | 12,5 mg            | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |

|           |                                                                                                         |                                               |         |                       |                  |     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|-----------------------|------------------|-----|
| Slovensko | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem<br>P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem<br>Nizozemí | COZAAR 50 mg                                  | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Slovensko | Merck Sharp & Dohme B.V.<br>Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem<br>P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem<br>Nizozemí | COZAAR 100 mg                                 | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Slovinsko | Merck Sharp & Dohme, inovativna<br>zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140,<br>1000 Ljubljana, Slovinsko  | Cozaar 12,5 mg<br>filmsko obložene<br>tablete | 12,5 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Slovinsko | Merck Sharp & Dohme, inovativna<br>zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140,<br>1000 Ljubljana, Slovinsko  | Cozaar 50 mg filmsko<br>obložene tablete      | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Slovinsko | Merck Sharp & Dohme, inovativna<br>zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140,<br>1000 Ljubljana, Slovinsko  | Cozaar 100 mg<br>filmsko obložene<br>tablete  | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Španělsko | MERCK SHARP AND DOHME DE<br>ESPAÑA, S.A.<br>C/ Josefa Valcárcel, 38<br>28027 MADRID, Španělsko          | Cozaar 12,5 mg Inicio                         | 12,5 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Španělsko | MERCK SHARP AND DOHME DE<br>ESPAÑA, S.A.<br>C/ Josefa Valcárcel, 38<br>28027 MADRID, Španělsko          | Cozaar 50 mg                                  | 50 mg   | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Španělsko | MERCK SHARP AND DOHME DE<br>ESPAÑA, S.A.<br>C/ Josefa Valcárcel, 38<br>28027 MADRID, Španělsko          | Cozaar 100 mg                                 | 100 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Švédsko   | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                                        | Cozaar 12,5 mg<br>film-dragee tabletter       | 12,5 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |

|                |                                                                                            |                                                      |              |                       |                  |     |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|------------------|-----|
| Švédsko        | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                           | Cozaar 12,5 mg +<br>50 mg filmdragerade<br>tabletter | 12,5 + 50 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Švédsko        | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                           | Cozaar 50 mg<br>filmdragerade tabletter              | 50 mg        | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Švédsko        | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                           | Cozaar 100 mg<br>filmdragerade tabletter             | 100 mg       | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Velká Británie | Merck Sharp & Dohme Limited<br>Hertford Road, Hoddesdon, Herts<br>EN11 9BU, Velká Británie | COZAAR 50 mg<br>FILM-COATED<br>TABLETS               | 50MG         | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Velká Británie | Merck Sharp & Dohme Limited<br>Hertford Road, Hoddesdon, Herts<br>EN11 9BU, Velká Británie | COZAAR 100MG<br>FILM-COATED<br>TABLETS               | 100MG        | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Island         | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                           | Cozaar                                               | 12,5 mg      | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Island         | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                           | Cozaar                                               | 50 mg        | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Island         | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                           | Cozaar                                               | 100 mg       | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Norsko         | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí                           | Cozaar                                               | 12,5 mg      | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |

|        |                                                                  |        |        |                       |                  |     |
|--------|------------------------------------------------------------------|--------|--------|-----------------------|------------------|-----|
| Norsko | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí | Cozaar | 50 mg  | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |
| Norsko | Merck Sharp & Dohme<br>PO Box 581<br>2003 PC Haarlem<br>Nizozemí | Cozaar | 100 mg | Potahovaná<br>tableta | Perorální podání | N/A |

## **PŘÍLOHA II**

### **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cozaar a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg /ml  
prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem  
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček s práškem pro přípravu perorální suspenze dodává 500 mg losartanum kalicum. Po rekonstituci 1 ml suspenze obsahuje 2,5 mg losartanum kalicum.

Jedna lahvička rekonstituované suspenze (200 ml) obsahuje 500 mg losartanum kalicum.

*Pomocná látka:*

Jeden ml suspenze obsahuje 0,296 mg methylparabenu, 0,041 mg propylparabenu, 50,6 mg sorbitolu a 1.275 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem.

Bílý až bělavý prášek.

Rozpouštědlo je zakalená, bezbarvá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

- Léčba esenciální hypertenze u dospělých a dětí a dospívajících ve věku 6 až 16 let.
- Léčba renálního onemocnění pacientů s hypertenzí a diabetem mellitus typu 2 s proteinurií  $\geq 0,5$  g/den jako součást antihypertenzní léčby.
- Léčba chronického srdečního selhání (u pacientů ve věku  $\geq 60$  let), pokud léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) není považována za vhodnou v důsledku inkompatibility, *zvláště kašle*, nebo kontraindikací. Pacienti se srdečním selháním, kteří byli stabilizováni pomocí ACE inhibitoru nesmějí být na losartan převáděni. Pacienti musí mít ejekční frakci levé komory  $\leq 40$  % a musí být stabilizováni léčbou chronického srdečního selhání.
- Snížení rizika mrtvice u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory doloženou EKG (viz bod 5.1 studie LIFE, Rasa).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Hypertenze

U většiny pacientů je obvyklá zahajovací a udržovací dávka 50 mg jednou denně. Maximálního antihypertenzního účinku se dosáhne za 3 až 6 týdnů po zahájení léčby. Některým pacientům může dále prospět zvýšení dávky na 100 mg jednou denně (ráno). Losartan lze podávat s jinými antihypertenzivy, zvláště s diuretiky (např. hydrochlorothiazidem).

#### Pediatrická hypertenze

Použití u dětí a dospívajících (6 až 16 let):

O účinnosti a bezpečnosti losartanu u dětí a dospívajících ve věku 6 až 16 let při léčbě hypertenze jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.1). Omezené farmakokinetické údaje jsou k dispozici u dětí s hypertenzí starších než 1 měsíc (viz bod 5.2).

Doporučená zahajovací dávka u pacientů > 20 až < 50 kg je 0,7 mg/kg jednou denně (do celkové dávky 25 mg, ve výjimečných případech, kde jsou vyžadovány cílové dávky přesahující 25 mg, je maximální dávka 50 mg). Dávkování musí být upraveno podle odpovědi krevního tlaku.

U pacientů > 50 kg je obvyklá dávka 50 mg jednou denně. Ve výjimečných případech může být dávka upravena na 100 mg jednou denně. Dávky přesahující 1,4 mg/kg (nebo přesahující 100 mg) denně nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Pro pacienty, kteří mohou polykat tablety, je k dispozici rovněž tato léková forma.

#### Dětsí pacienti

Losartan se nedoporučuje: u dětí ve věku do 6 let pro nedostatek údajů vztahujících se k bezpečnosti a/nebo účinnosti pro tyto skupiny pacientů.

Losartan se nedoporučuje se u dětí s rychlostí glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jelikož nejsou k dispozici žádné údaje (viz také bod 4.4).

Losartan se rovněž nedoporučuje u dětí s poruchou funkce jater (viz také bod 4.4).

#### Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 s proteinurií ≥ 0,5 g/den

Obvyklá zahajovací dávka je 50 mg jednou denně. Dávku lze na základě reakce krevního tlaku jeden měsíc po zahájení léčby zvýšit na 100 mg jednou denně. Losartan lze podávat s jinými antihypertenzivy (např. diuretiky, blokátory vápníkového kanálu, alfa- nebo beta-blokátory a centrálně působícími látkami), stejně jako s inzulinem a jinými obvykle používanými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylmočoviny, glitazony a inhibitory glukosidázy).

#### Srdeční selhání

Obvyklá zahajovací dávka losartanu u pacientů se srdečním selháním je 12,5 mg jednou denně. Dávku je obecně nutno titrovat v týdenních intervalech (tj. 12,5 mg denně, 25 mg denně, 50 mg denně) na obvyklou udržovací dávku 50 mg jednou denně podle toho, jak je pacientem snášena.

#### Snížení rizika mrtvice u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory doloženou EKG

Obvyklá zahajovací dávka je 50 mg losartanu jednou denně. Na základě reakce krevního tlaku je nutno přidat nízkou dávku hydrochlorothiazidu a/nebo je nutno dávku losartanu zvýšit na 100 mg jednou denně.

#### Zvláštní populace

##### Použití u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu:

U pacientů s deplecí intravaskulárního objemu (např. u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik) je nutno zvážit zahajovací dávku 25 mg jednou denně (viz bod 4.4).

##### Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů na hemodialýze:

U pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů na hemodialýze není žádná úprava zahajovací dávky potřebná.

##### Použití u pacientů s poruchou funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater v anamnéze je nutno zvážit nižší dávku. S pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné terapeutické zkušenosti. Proto je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater losartan kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).

##### Použití u starších pacientů

I když u pacientů starších 75 let je nutno zvážit zahájení léčby dávkou 25 mg, není obvykle u starších

pacientů úprava dávky potřebná.

#### Podávání perorální suspenze

Před použitím uzavřenou lahvičku s perorální suspenzí losartanu protřepejte. Píst aplikátoru úplně zatlačte proti špičce aplikátoru. Aplikátor zasunujte do adaptéru na lahvičce s léčivem dokud do sebe lahvička a adaptér pevně nezapadnou. Po spojení aplikátoru, adaptéru a lahvičky celou sestavu obraťte dnem vzhůru. Vytáhněte píst, čímž se léčivo natáhne do aplikátoru. Celou sestavu vraťte zpátky do původní polohy. Sejměte aplikátor a podejte léčivo. Na lahvičku vraťte původní uzávěr.

Rekonstituce je popsána v bodě 6.6.

Losartan lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz body 4.4 a 6.1)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)
- Těžká porucha funkce jater

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hypersenzitivita

*Angioedém.* Pacienti s angioedémem v anamnéze (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka) musí být pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

#### Hypotenze a porucha rovnováhy elektrolytů/tekutin

Symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce a po zvýšení dávky, se může vyskytnout u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku v důsledku intenzivní diuretické léčby, omezení příjmu solí v potravě, průjmu nebo zvracení. Tyto stavy je nutno upravit před podáním přípravku Cozaar nebo je nutno použít nižší zahajovací dávku (viz bod 4.2). To platí také u dětí ve věku 6 až 16 let.

#### Poruchy rovnováhy elektrolytů:

Poruchy rovnováhy elektrolytů jsou u pacientů s poruchou funkce ledvin, ať již s diabetem nebo bez něj, časté, přičemž je nutno se jimi zabývat. V klinické studii provedené u pacientů s diabetem 2. typu s nefropatií byla incidence hyperkalémie ve skupině léčené losartanem v porovnání se skupinou léčenou placebem vyšší (viz bod 4.8). Plazmatické koncentrace draslíku stejně jako hodnoty clearance kreatininu tedy musí být pečlivě sledovány, zejména je nutno pečlivě sledovat pacienty se srdečním selháním a clearance kreatininu mezi 30 až 50 ml/min.

Současné podávání kalium šetřících diuretik, suplementace draslíku a podávání náhražky solí s obsahem draslíku s losartanem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických údajů, které prokazují významně zvýšené plazmatické koncentrace losartanu u cirhotických pacientů, musí být u pacientů s poruchou funkce jater v anamnéze zvážena nižší dávka. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou s losartanem žádné terapeutické zkušenosti. Losartan tudíž nesmí být pacientům s těžkou poruchou funkce jater podáván (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Losartan se rovněž nedoporučuje u dětí s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce ledvin

V důsledku inhibice renin-angiotenzinového systému byly hlášeny změny renálních funkcí, včetně selhání ledvin (zejména u pacientů, u kterých je funkce ledvin závislá na systému renin-angiotenzin-aldosteron, jako jsou pacienti s těžkou srdeční nedostatečností nebo se stávající dysfunkcí ledvin). Stejně jako u jiných léků, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, bylo rovněž u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou této arterie vedoucí k jediné

ledvině hlášeno zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu; tyto změny renálních funkcí mohou být při vysazení léčby reverzibilní. Losartan musí být u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie vedoucí k jediné ledvině používán opatrně.

#### *Použití u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin*

Losartan se nedoporučuje u dětí s glomerulární filtrací  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , protože k dispozici nejsou žádné údaje (viz bod 4.2).

Renální funkce je nutno během léčby losartanem pravidelně sledovat, protože může dojít k jejich zhoršení. To platí zejména pokud se losartan podává za přítomnosti jiného chorobného stavu (horečka, dehydratace), u kterého je pravděpodobné, že renální funkce naruší.

Bylo prokázáno, že současné podávání losartanu a ACE inhibitorů zhoršuje renální funkce. Současné používání se tedy nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Transplantace ledvin

U pacientů s nedávnou transplantací ledvin nejsou žádné zkušenosti.

#### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem nebudou obecně na antihypertenziva působící prostřednictvím inhibice renin-angiotenzinového systému reagovat. Používání losartanu se tedy nedoporučuje.

#### Koronární srdeční choroba a cerebrovaskulární choroba

Stejně jako u všech antihypertenziv může nadměrný pokles krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiovaskulární a cerebrovaskulární chorobou vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

#### Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním, s poruchou funkce ledvin nebo bez ní, existuje – jako u jiných léčiv ovlivňujících renin-angiotenzinový systém – riziko těžké arteriální hypotenze a (často akutní) poruchy funkce ledvin. U pacientů se srdečním selháním a souběžnou těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkým srdečním selháním (třída NYHA IV), stejně jako u pacientů se srdečním selháním a symptomatickými život ohrožujícími srdečními arytmiemi nejsou k dispozici dostačující terapeutické zkušenosti. Losartan tudíž musí být u těchto skupin pacientů používán opatrně. Kombinace losartanu s beta-blokátorem se musí používat opatrně (viz bod 5.1).

#### Stenóza aorty a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako je tomu u jiných vazodilatátorů, je zvláštní opatrnosti třeba u pacientů stížených stenózou aorty nebo mitrální chlopně nebo u pacientů s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

#### Těhotenství

Léčba losartanem nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě losartanem považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba losartanem musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

#### Další upozornění a opatření:

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, losartan a další antagonisté angiotenzinu jsou zjevně méně účinné při snižování krevního tlaku u černochů než u bělochů, pravděpodobně v důsledku vyšší prevalence stavů s nízkými hladinami reninu u černošské hypertenzní populace.

#### Intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy, malabsorbce glukózy–galaktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy–galaktózy nesmějí tento přípravek užívat.

#### Intolerance fruktózy/sorbitolu

Rozpouštědlo obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí fruktózy nesmějí tento přípravek užívat.

#### Methylparaben/propylparaben

Mohou způsobit alergické reakce (případně opožděné).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jiná antihypertenziva mohou hypotenzní účinky losartanu zesílit. Jiné látky navozující hypotenzi jako nežádoucí účinek (tricyklická antidepresiva, antipsychotika, baklofen, amifostin), mohou riziko hypotenze zvýšit.

Losartan je metabolizován převážně cytochromem P450 (CYP) 2C9 na aktivní metabolit kyseliny karboxylové. V klinickém hodnocení bylo zjištěno, že flukonazol (inhibitor CYP2C9) snižuje expozici aktivnímu metabolitu přibližně o 50 %. Bylo zjištěno, že současná léčba losartanem s rifampicinem (což je induktor metabolických enzymů) vedla ke 40% snížení plazmatických koncentrací aktivního metabolitu. Klinický význam tohoto účinku není znám. Při současné léčbě fluvastatinem (což je slabý inhibitor CYP2C9) nebyl v expozici zjištěn žádný rozdíl.

Jako je tomu u jiných léčiv, která blokují angiotenzin II nebo jeho účinky, současné používání jiných léčivých přípravků, která zadržují draslík (např. kalium-šetřící diuretika: amilorid, triamteren, spironolakton) nebo která mohou zvýšit hladiny draslíku (např. heparin), suplementace draslíku nebo podávání substitutů solí obsahujících draslík, může vést ke zvýšení sérových hladin draslíku. Souběžné užívání se nedoporučuje.

Při současném podávání lithia s ACE inhibitory bylo hlášeno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxicity. Byly rovněž hlášeny velmi vzácné případy s antagonisty receptoru antiotenzinu II. Současné podávání lithia a losartanu je nutno provádět opatrně. Pokud se prokáže, že je tato kombinace nezbytně nutná, doporučuje se během současného podávání těchto léčiv monitorování hladin lithia v séru.

Pokud se antagonisté angiotenzinu II podávají současně s nesteroidními antirevmatiky (tj. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou v protizánětlivých dávkách a neselektivními nesteroidními antirevmatiky) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné používání antagonistů angiotenzinu II nebo diuretik a nesteroidních antirevmatik může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a ke zvýšení sérového draslíku, zvláště u pacientů se stávající nedostatečnou funkcí ledvin. Tuto kombinaci je nutno podávat opatrně, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být odpovídajícím způsobem zavodňováni, přičemž po zahájení souběžné léčby, a pak pravidelně poté je nutno zvážit monitorování renálních funkcí.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Použití losartanu v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje (viz bod 4.4). Použití losartanu ve 2. a 3. trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Při zjištění těhotenství musí být léčba losartanem ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice losartanu během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie). (Viz také bod 5.3.)

Pokud by došlo k expozici losartanu od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly losartan, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Není známo, zda losartan přechází do mateřského mléka. Losartan nicméně přechází do mléka kojících potkanů. Kvůli potenciálním nežádoucím účinkům na kojence je losartan během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů je však nutno mít na mysli, že během antihypertenzní léčby, zejména při zahájení léčby a zvyšování dávky, se může příležitostně vyskytnout závrať nebo ospalost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Losartan byl hodnocen v následujících klinických studiích:

- v kontrolovaných klinických hodnoceních u přibližně 3 300 dospělých pacientů ve věku 18 let a starších při esenciální hypertenzi
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u 9 193 hypertenzních pacientů ve věku 55 až 80 let s hypertrofií levé komory
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u přibližně 3 900 pacientů ve věku 20 let a starších s chronickým srdečním selháním
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u 1 513 diabetiků s diabetem typu 2 ve věku 31 let a starších s proteinurií
- v kontrolovaném klinickém hodnocení u 177 hypertenzních pediatrických pacientů ve věku 6 až 16 let

V těchto klinických studiích byla nejčastějším nežádoucím účinkem závrať.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována za použití následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo, (z dostupných údajů nelze určit).

#### Hypertenze

V kontrolovaných klinických hodnoceních losartanu u přibližně 3 300 dospělých pacientů ve věku 18 let a starších s esenciální hypertenzí byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

##### *Poruchy nervového systému:*

Časté: závrať, vertigo

Méně časté: somnolence, bolest hlavy, poruchy spánku

##### *Srdeční poruchy:*

Méně časté: palpitace, angina pectoris

##### *Cévní poruchy:*

Méně časté: symptomatická hypotenze (zvláště u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, např. u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik), na dávce závislé ortostatické účinky, vyrážka

*Gastrointestinální poruchy:*

Méně časté: bolest břicha, zácpa

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:*

Méně časté: slabost, únava, edém

*Vícenásobná vyšetření:*

V kontrolovaných klinických hodnoceních byly klinicky významné změny standardních laboratorních parametrů spojeny s podáváním losartanu v tabletách vzácné. Vzácně se vyskytlo zvýšení ALT, přičemž obvykle po vysazení léčby vymizelo. Hyperkalémie (sérový draslík > 5,5 mmol/l) se v klinických hodnoceních u hypertenze vyskytla u 1,5 % pacientů.

Hypertenzní pacienti s hypertrofií levé komory

V kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u 9 193 hypertenzních pacientů ve věku 55 až 80 let s hypertrofií levé komory byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

*Poruchy nervového systému:*

Časté: závrať

*Poruchy ucha a labyrintu:*

Časté: vertigo

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:*

Časté: slabost/únava

Chronické srdeční selhání

V kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u přibližně 3 900 pacientů ve věku 20 let a starších se srdeční nedostatečností byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

*Poruchy nervového systému:*

Méně časté: závrať, bolest hlavy

Vzácné: parestézie

*Srdeční poruchy:*

Vzácné: synkopa, fibrilace síní, cerebrovaskulární příhoda

*Cévní poruchy:*

Méně časté: hypotenze včetně ortostatické hypotenze

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Méně časté: dušnost

*Gastrointestinální poruchy:*

Méně časté: průjem, nauzea, zvracení

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Méně časté: kopřivka, svědění, vyrážka

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:*

Méně časté: slabost/únava

*Vícenásobná vyšetření:*

Méně časté: bylo hlášeno zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu a draslíku v séru

Hypertenze a diabetes typu 2 s renální chorobou

V kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u 1 513 pacientů ve věku 31 let a starších

s proteinurií (studie RENAAL, viz bod 5.1) byly u losartanu nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s léčbou následující:

*Poruchy nervového systému:*

Časté: závrať

*Cévní poruchy:*

Časté: hypotenze

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:*

Časté: slabost/únava

*Vícenásobná vyšetření:*

Časté: hypoglykémie, hyperkalémie

Následující nežádoucí účinky se vyskytly častěji u pacientů léčených losartanem než u pacientů léčených placebem:

*Poruchy krve a lymfatického systému:*

Není známo: anémie

*Srdeční poruchy:*

Není známo: synkopa, palpitace

*Cévní poruchy:*

Není známo: ortostatická hypotenze

*Gastrointestinální poruchy:*

Není známo: průjem

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:*

Není známo: bolest v zádech

*Poruchy ledvin a močových cest:*

Není známo: infekce močových cest

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:*

Není známo: příznaky podobné chřipce

*Vícenásobná vyšetření:*

V klinické studii provedené u pacientů s diabetem typu 2 s neuropatií se u 9,9 % pacientů léčených losartanem v tabletách a u 3,4 % pacientů léčených placebem vyvinula hyperkalémie > 5,5 mmol/litr.

#### Zkušební po uvedení na trh

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení na trh:

*Poruchy krve a lymfatického systému:*

Není známo: anémie, trombocytopenie

*Poruchy imunitního systému:*

Vzácné: hypersenzitivita: anafylaktické reakce, angioedém včetně otoku laryngu a glottis způsobujících obstrukci dýchacích cest a/nebo otok tváře, rtů, faryngu a/nebo jazyka, u některých z těchto pacientů byl angioedém hlášen v minulosti v souvislosti s podáváním jiných léčiv, včetně ACE inhibitorů; vaskulitida, včetně Henoch-Schönleinovy purpury.

*Poruchy nervového systému:*

Není známo: migréna

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Není známo: kašel

*Gastrointestinální poruchy:*

Není známo: průjem

*Poruchy jater a žlučových cest:*

Vzácné: hepatitida

Není známo: abnormality jaterních funkcí

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Není známo: kopřivka, svědění, vyrážka

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:*

Není známo: myalgie, arthralgie

*Poruchy ledvin a močových cest:*

V důsledku inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron byly u ohrožených pacientů hlášeny změny renálních funkcí, včetně selhání ledvin; tyto změny renálních funkcí mohou být po vysazení léčby reverzibilní (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Profil nežádoucích příhod je u pediatrických pacientů podobný jako u dospělých pacientů. Údaje získané u pediatrické populace jsou omezené.

### **4.9 Předávkování**

#### *Symptomy intoxikace*

Dosud nejsou s předávkováním u člověka k dispozici žádné zkušenosti. Nejpravděpodobnějšími symptomy, v závislosti na míře předávkování, jsou hypotenze, tachykardie, případně bradykardie.

#### *Léčba intoxikace*

Opatření závisí na čase požití léku a povaze a závažnosti symptomů. Především je nutno se zaměřit na stabilizaci oběhového systému. Po perorálním příjmu je indikováno podání dostačující dávky aktivního uhlí. Poté je nutno pečlivě sledovat vitální parametry. Vitální parametry je nutno v případě potřeby upravit.

Ani losartan, ani jeho aktivní metabolit nelze odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté receptoru angiotenzinu II, ATC kód: C09CA01

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Losartan je syntetickým perorálním antagonistou receptoru angiotenzinu-II (typy AT<sub>1</sub>).

Angiotenzin II, což je účinný vazokonstriktor, je primárním aktivním hormonem renin/angiotenzinového systému a důležitou determinantou patofyziologie hypertenze. Angiotenzin II se váže na receptor AT<sub>1</sub>, který se nachází v mnohých tkáních (např. hladké svaloviny cév, nadledvinkách, ledvinách a v srdci) a který vykazuje několik důležitých biologických funkcí, včetně vazokonstrikce a uvolnění aldosteronu. Angiotenzin II rovněž stimuluje proliferaci buněk hladké svaloviny.

Losartan selektivně blokuje receptor AT<sub>1</sub>. *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktivní karboxylový metabolit E-3174 blokují všechny fyziologicky relevantní účinky angiotenzinu II, bez ohledu na zdroj nebo cestu jeho syntézy.

Losartan nemá agonistický účinek ani neblokuje receptory jiných hormonů ani iontové kanály důležité pro kardiovaskulární regulaci. Losartan navíc neinhibuje ACE (kinináza II), což je enzym, který degraduje bradykinin. V důsledku toho nepotencuje nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Během podávání losartanu vede vyloučení negativní zpětné vazby na vylučování reninu zprostředkované angiotenzinem II ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (plasma renin activity – PRA). Zvýšení PRA vede ke zvýšení angiotenzinu II v plazmě. Navzdory těmto zvýšením jsou antihypertenzní aktivita a pokles plazmatických koncentrací aldosteronu zachovány, což ukazuje na účinnou blokádu receptoru angiotenzinu II. Po vysazení losartanu poklesly hladiny PRA a angiotenzinu II během tří dnů na výchozí hodnoty.

Jak losartan, tak jeho hlavní aktivní metabolit mají mnohem vyšší afinitu k receptoru AT<sub>1</sub>, než k receptoru AT<sub>2</sub>. Aktivní metabolit je v hmotnostním vyjádření 10- až 40krát účinnější než losartan.

### Hypertenzní studie

V kontrolovaných klinických studiích navodilo podávání losartanu jednou denně pacientům s mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí statisticky významné snížení systolického a diastolického krevního tlaku. Měření krevního tlaku 24 hodin po dávce v porovnání s měřením 5 až 6 hodin po dávce prokázalo snížení krevního tlaku po dobu 24 hodin; přirozený diurnální rytmus byl zachován. Snížení krevního tlaku na konci dávkovacího intervalu dosahovalo 70 až 80 % účinku pozorovaného 5 až 6 hodin po dávce.

Vysazení losartanu u hypertenzních pacientů nevedlo k náhlému zvýšení krevního tlaku (rebound). Navzdory výraznému poklesu krevního tlaku losartan neměl žádné klinicky významné účinky na srdeční tep.

Losartan je u žen i mužů stejně účinný, stejně tak u mladších (do 65 let) a starších hypertenzních pacientů.

### Studie LIFE

Studie „The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension“ [LIFE] byla randomizovanou, trojitě zaslepenou, aktivním komparátorem kontrolovanou studií provedenou u 9 193 hypertenzních pacientů ve věku od 55 do 80 let s hypertrofií levé komory dokumentovanou EKG. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené jednou denně losartanem v dávce 50 mg nebo do skupiny léčené jednou denně atenololem v dávce 50 mg. Pokud se nedosáhlo cílového krevního tlaku (< 140/90 mmHg), byl napřed přidán hydrochlorothiazid (12,5 mg) a v případě potřeby byla poté dávka losartanu nebo atenololu zvýšena na 100 mg jednou denně. Pokud to bylo nezbytné k dosažení cílového krevního tlaku, byla přidána jiná antihypertenziva, s výjimkou ACE inhibitorů, antagonistů angiotenzinu II nebo betablokátorů.

Průměrná doba následného pozorování byla 4,8 roku.

Primárním kritériem účinnosti byl komplex kardiovaskulární morbidity a mortality měřený snížením kombinované incidence kardiovaskulární smrti, cévní mozkové příhody a infarktu myokardu. V obou skupinách byl krevní tlak významně snížen na podobné úrovně. U pacientů, kteří dosáhli primárního složeného kritéria účinnosti vedla v porovnání s atenololem léčba losartanem k 13,0% snížení rizika ( $p = 0,021$ , 95% interval spolehlivosti 0,77–0,98). Tento jev bylo zejména možno přisoudit snížení incidence cévní mozkové příhody. Léčba losartanem snižovala v porovnání s atenololem riziko cévní mozkové příhody o 25 % ( $p = 0,001$  95% interval spolehlivosti 0,63–0,89). Počty kardiovaskulárních úmrtí a infarktů myokardu nebyly mezi léčenými skupinami významně odlišné.

### *Rasa*

Ve studii LIFE černošští pacienti léčení losartanem měli vyšší riziko, že budou stíženi primárním složeným kritériem účinnosti, tj. kardiovaskulární příhodou (např. infarktem myokardu, kardiovaskulární smrtí) a zejména cévní mozkovou příhodou, než černošští pacienti léčení atenololem. Výsledky pozorované u losartanu v porovnání s atenololem ve studii LIFE týkající se

kardiovaskulární morbiditě/mortality se proto nevztahují na černošské pacienty s hypertenzí a hypertrofií levé komory.

#### Studie RENAAL

Studie „The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan“ (RENAAL) byla kontrolovanou klinickou studií provedenou v celém světě na 1 513 pacientech s diabetem typu 2 s proteinurií, s hypertenzí nebo bez ní. 751 pacientů bylo léčeno losartanem. Cílem studie bylo prokázat nefroprotektivní účinky draselné soli losartanu přesahující přínosy snížení krevního tlaku.

Pacienti s proteinurií a sérovým kreatininem 1,3–3,0 mg/dl byli randomizováni do skupiny léčené losartanem v dávce 50 mg jednou denně, v případě potřeby titrované, k dosažení odpovědi krevního tlaku, nebo do skupiny léčené placebem, na pozadí konvenční antihypertenzní terapie s vyloučením ACE inhibitorů a antagonistů angiotenzinu II.

Zkoušející byli instruováni tak, aby titrovali hodnocenou medikaci na 100 mg denně podle potřeby; 72 % pacientů užívalo dávku 100 mg denně po většinu doby. V obou skupinách byla jako doplňková léčba v závislosti na požadavcích povolena další antihypertenziva (diuretika, antagonisté vápníku, blokátory alfa a beta receptorů a rovněž centrálně působící antihypertenziva). Pacienti byly sledováni po dobu až 4,6 roku (v průměru 3,4 roku).

Primárním kritériem účinnosti použitým ve studii bylo složené kritérium účinnosti skládající se z dvojnásobného zvýšení sérového kreatininu terminálního selhání ledvin (potřeba dialýzy nebo transplantace) nebo smrti.

Výsledky ukázaly, že léčba losartanem (327 příhod) ve srovnání s placebem (359 příhod) vedla k 16,1% snížení rizika ( $p = 0,022$ ) u pacientů, kteří dosáhli primárního složeného hodnoceného parametru. Pokud se týče následujících jednotlivých a kombinovaných složek primárního hodnoceného parametru, výsledky také ukázaly významné snížení rizika ve skupině léčené losartanem: 25,3% snížení rizika dvojnásobného zvýšení sérového kreatininu ( $p = 0,006$ ); 28,6% snížení rizika terminálního selhání ledvin ( $p = 0,002$ ); 19,9% snížení rizika terminálního selhání ledvin nebo smrti ( $p = 0,009$ ); 21,0% snížení rizika zdvojnásobení sérového kreatininu nebo terminálního selhání ledvin ( $p = 0,01$ ).

Incidence smrti ze všech příčin se mezi oběma léčenými skupinami statisticky významně nelišila. V této studii byl losartan celkově dobře snášen, jak dokazuje podobná incidence ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků ve srovnání s placebem.

#### Studie ELITE I a ELITE II

Ve studii ELITE trávající více než 48 týdnů a provedené u 722 pacientů se srdečním selháním (třída NYHA II–IV) nebyl pozorován žádný rozdíl mezi pacienty léčenými losartanem a pacienty léčenými kaptoprilem, pokud jde o primární kritérium účinnosti spočívající v dlouhodobé změně renálních funkcí. Zjištění vyplývající ze studie ELITE, že v porovnání s kaptoprilem losartan snižoval riziko mortality, nebylo následnou studií ELITE II, která je popsána dále, potvrzeno.

Ve studii ELITE II byl losartan v dávce 50 mg jednou denně (zahajovací dávka 12,5 mg, zvýšena na 25 mg, poté na 50 mg jednou denně) porovnáván s kaptoprilem v dávce 50 mg třikrát denně (zahajovací dávka 12,5 mg, zvýšena na 25 mg a poté na 50 mg třikrát denně). Primárním kritériem účinnosti u této prospektivní studie byla mortalita ze všech příčin.

V této studii bylo sledováno 3 152 pacientů se srdečním selháním (třída NYHA II–IV) po dobu téměř dvou let (medián: 1,5 roku) s cílem stanovit, zda je losartan lepší než kaptopril při snižování mortality ze všech příčin. Primární kritérium účinnosti nevykázalo ve snižování mortality ze všech příčin žádný statisticky významný rozdíl mezi losartanem a kaptoprilem.

V obou komparátorech kontrolovaných (nikoli placebem kontrolovaných) klinických studiích provedených na pacientech se srdečním selháním byla snášenlivost losartanu lepší než snášenlivost kaptoprilu, měřeno na základě významně nižší míry ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům a významně nižší frekvenci kašle.

U malé podskupiny (22 % všech pacientů se srdečním selháním) užívající betablokátory při zahájení bylo ve studii ELITE II pozorováno zvýšení mortality.

### Pediatrická hypertenze

Antihypertenzní účinek přípravku Cozaar byl stanoven v klinickém hodnocení zahrnujícím 177 hypertenzních pediatrických pacientů ve věku od 6 do 16 let, s tělesnou hmotností > 20 kg a glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti s hmotností > 20 kg až < 50 kg dostávali buď 2,5 mg, 25 mg nebo 50 mg losartanu denně a pacienti s hmotností > 50 kg dostávali buď 5 mg, 50 mg nebo 100 mg losartanu denně. Na konci 3týdenního období snížilo podávání losartanu jednou denně minimální krevní tlak způsobem závislým na dávce.

Celkově zde byla pozorována odpověď závislá na dávce. Vztah závislosti odpovědi na dávce byl velmi zřetelný ve skupině léčené nízkou dávkou v porovnání se skupinou léčenou střední dávkou (období I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), nicméně byl oslaben při porovnání skupiny léčené střední dávkou se skupinou léčenou vysokou dávkou (období I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Nezdá se, že by nejnižší studované dávky, 2,5 mg a 5 mg, což odpovídá průměrné denní dávce 0,07 mg/kg, poskytovaly konzistentní antihypertenzní účinek.

Tyto výsledky byly potvrzeny během období II studie, kdy pacienti byli po třech týdnech léčby randomizováni do skupin pokračujících v léčbě losartanem nebo placebem. Rozdíl ve zvýšení krevního tlaku v porovnání s placebem byl největší u skupiny léčené střední dávkou (6,70 mm Hg u střední dávky vs. 5,38 mmHg u vysoké dávky). Vzestup minimálního diastolického krevního tlaku byl však v každé skupině u pacientů léčených placebem a u pacientů pokračujících v léčbě losartanem v nejnižší dávce stejný, což znovu naznačuje, že nejnižší dávka v žádné skupině nemá významný antihypertenzní účinek.

Dlouhodobé účinky losartanu na růst, pubertu a celkový vývoj nebyly studovány. Dlouhodobá účinnost antihypertenzní léčby losartanem v dětství na snižování kardiovaskulární morbidity a mortality rovněž nebyla stanovena.

Evropská léková agentura odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Cozaar a související názvy – Viz Příloha I – Doplní se národní údaje u jedné nebo více podskupin u pediatrické populace s hypertenzí a proteinurií. Použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání se losartan dobře vstřebává a podstupuje metabolismus prvního průchodu játry, přičemž se vytváří aktivní metabolit kyseliny karboxylové a další neaktivní metabolity. Systémová biologická dostupnost losartanu v tabletách je asi 33 %. Průměrné hodnoty maximálních koncentrací losartanu se dosáhne během jedné hodiny a jeho aktivního metabolitu během 3–4 hodin.

### Distribuce

Jak losartan, tak jeho aktivní metabolit jsou z  $\geq 99$  % vázány na bílkoviny plazmy, především na albumin. Distribuční objem losartanu je 34 litrů.

### Biotransformace

Asi 14 % intravenózně či perorálně podané dávky losartanu se přeměňuje na aktivní metabolit. Po perorálním a intravenózním podání draselné soli losartanu značeného C<sup>14</sup> je oběh radioaktivity v plazmě přisuzován především losartanu a jeho aktivnímu metabolitu. Asi u 1 % sledovaných jedinců byla zjištěna minimální přeměna losartanu na aktivní metabolit. Kromě aktivního metabolitu se tvoří neaktivní metabolity.

### Eliminace

Plazmatická clearance losartanu je asi 600 ml/min a jeho aktivního metabolitu 50 ml/min. Renální clearance losartanu je asi 74 ml/min a jeho aktivního metabolitu 26 ml/min. Při perorálním podávání losartanu se přibližně 4 % dávky vyloučí v nezměněné podobě močí a asi 6 % dávky se vyloučí močí

v podobě aktivního metabolitu. Farmakokinetika losartanu a jeho aktivního metabolitu je v rozmezí dávek až do 200 mg draselné soli losartanu, podané perorálně, lineární.

Po perorálním podání klesá plazmatická koncentrace losartanu a jeho aktivního metabolitu polyexponenciálně s konečným poločasem asi 2 hodiny (losartan), respektive 6–9 hodin (aktivní metabolit). Při podávání dávky 100 mg 1x denně se losartan ani jeho aktivní metabolit významně nehromadí v plazmě.

Losartan a jeho metabolity jsou vylučovány jak močí, tak žlučí.

Po podání perorální dávky/intravenózním podání  $^{14}\text{C}$ -značeného losartanu draselného u člověka je asi 35 %/43 % radioaktivity vylučováno močí, zatímco 58 %/50 % odchází se stolicí.

#### Individuální rozdíly u pacientů

U starších hypertenzních pacientů nejsou plazmatické koncentrace losartanu a jeho aktivního metabolitu zásadně odlišné od plazmatických koncentrací losartanu a jeho metabolitů pozorovaných u mladých hypertenzních pacientů.

U žen hypertenček byly plazmatické hladiny losartanu až dvakrát vyšší než u mužů hyperteniků, zatímco plazmatické hladiny aktivního metabolitu se mezi ženami a muži nelišily.

U pacientů s mírnou až středně závažnou alkoholovou jaterní cirhózou byly plazmatické hladiny losartanu a jeho aktivního metabolitu po perorálním podání 5krát, respektive 1,7krát vyšší, než u mladých mužských dobrovolníků (viz body 4.2 a 4.4).

Plazmatické koncentrace losartanu nejsou u pacientů s clearance kreatininu nad 10 ml/min změněny. V porovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi je u pacientů na hemodialýze/dialýze AUC losartanu asi 2krát větší.

Plazmatické koncentrace aktivního metabolitu nejsou u pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů na hemodialýze změněny.

Ani losartan, ani aktivní metabolit nelze hemodialýzou odstranit.

#### Farmakokinetika u pediatrických pacientů

Farmakokinetika losartanu byla studována u 50 hypertenzních pediatrických pacientů starších než 1 měsíc a mladších než 16 let po perorálním podávání přibližně 0,54 až 0,77 mg/kg losartanu jednou denně (průměrné dávky).

Výsledky ukázaly, že aktivní metabolit se z losartanu vytváří u všech věkových skupin. Výsledky ukázaly zhruba podobné farmakokinetické parametry losartanu po perorálním podání u dětí do 1 roku věku a batolat, předškolních dětí, dětí školního věku a dospívajících. Farmakokinetické parametry metabolitu se mezi věkovými skupinami lišily větší měrou. Při porovnávání předškolních dětí s dospívajícími byly tyto rozdíly statisticky významné. Expozice u kojenců/batolat byla srovnatelně vysoká.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje neodhalují žádná specifická rizika pro lidi na základě konvenčních studií obecné farmakologie, genotoxicity a kancerogenního potenciálu. Ve studiích toxicity po opakovaném podání navodilo podávání losartanu snížení počtu parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), vzestup močovinového dusíku v séru a příležitostná zvýšení sérového kreatininu, snížení hmotnosti srdce (bez histologického korelátu) a gastrointestinální změny (slizniční léze, vředy, eroze, hemoragie). Stejně jako jiné látky, které přímo ovlivňují renin-angiotenzinový systém, bylo u losartanu ukázáno, že indukuje nepříznivé účinky na pozdní vývoj plodu, což vede ke smrti plodu a malformacím.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Prášek*

Mikrokrystalická celulóza (E460)  
Monohydrát laktosy  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Magnesium-stearát (E572)  
Hyprolóza (E463)  
Hypromelóza (E464)  
Oxid titaničitý (E171)

#### *Rozpouštědlo*

Mikrokrystalická celulóza  
Sodná sůl karmelosy  
Kyselina citronová  
Čištěná voda  
Xanthanová klovatina (E415)  
Methylparaben (E218)  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Kalium-sorbát (E202)  
Karagenan  
Síran vápenatý  
Fosforečnan sodný  
Kyselina citronová  
Aroma lesních plodů  
Glycerin  
Propylparaben (E216)  
Bezvodý citronan sodný  
Sodná sůl sacharinu  
Sorbitol (E420)  
Dimetikonová emulze

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po rekonstituci: 4 týdny.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Kit: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.  
Připravenou suspenzi uchovávejte v chladničce při teplotě 2–8 °C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

V kitu jsou zabaleny následující složky:

- jednovrstevný sáček z hliníkové folie naplněný práškem obsahující 500 mg losartanum kalicum. Sáček se skládá z následujících materiálů, uvedeno zvnějšku dovnitř k vrstvě přicházející do styku s přípravkem: PET/inkoust/lepidlo/fólie/lepidlo/PE
- 473ml bílá, lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s rozpouštědlem,

- 240ml hnědá lahvička z polyethyltereftalátu (PET) s polypropylenovým uzávěrem s dětskou pojistkou pro mísení suspenze,
- 10ml perorální dávkovací polypropylenová stříkačka balená samostatně, se zasunovacím adaptérem z polyethylenu o nízké hustotě ve společném sáčku “poly bag”.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po rekonstituci s dodávaným roztokem je suspenze losartanu bílá až bělavá tekutina

### Rekonstituce perorální suspenze přípravku COZAAR [k získání 200 ml suspenze o koncentraci 2,5 mg/ml]:

Do přiložené 240ml hnědé lahvičky z polyethyltereftalátu (PET) přidejte 200 ml rozpouštědla. Před otevřením sáčku na něj jemně poklepejte, čímž usnadníte přenos materiálu. Do nádoby z PET obsahující rozpouštědlo opatrně přidejte veškerý obsah sáčku tím, že na něj podle potřeby budete poklepávat nebo jej obracet. Je normální, že na vnitřním povrchu sáčku ulpí malé množství prášku. Sáček se NESMÍ vyplachovat. Na lahvičku umístěte šroubovací víčko a obsah dobře protřepejte, aby došlo k dispergaci. Suspenze losartanu je po rekonstituci bělavá tekutina. Sejměte šroubovací víčko, vtlačte do lahvičky adaptér na hrdlo lahvičky a znovu uzavřete. Suspenze se musí uchovávat v chladničce při teplotě 2–8 °C po dobu do 4 týdnů. Suspenzi před každým použitím protřepejte a vraťte ji urychleně do chladničky.

Nadbytečné rozpouštědlo, které nebylo nepoužito při přípravě suspenze, zlikvidujte.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

<{DD měsíc RRRR}>

[Doplní se národní údaje]

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

[Doplní se národní údaje]

## **OZNAČENÍ NA OBALU**

## **ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**Vnější krabička pro kit**

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

COZAAR a související názvy (viz Příloha II) 2,5 mg/ml  
prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem  
Losartanum kalicum

### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden sáček s práškem pro přípravu perorální suspenze obsahuje 500 mg losartanum kalicum. Po rekonstituci 1 ml suspenze obsahuje 2,5 mg losartanum kalicum.

Jedna lahvička rekonstituované suspenze (200 ml) obsahuje 500 mg losartanum kalicum.

### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Jeden ml suspenze obsahuje 0,296 mg methylparabenu, 0,041 mg propylparabenu, 50,6 mg sorbitolu a 1.275 mg laktosy.

Další informace viz příbalová informace.

### **4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem

Toto balení obsahuje:

- Jeden fóliový sáček naplněný 500 mg prášku losartanum kalicum
- Jednu 473ml lahvička s rozpouštědlem
- Jednu 240ml lahvička s uzávěrem s dětskou pojistkou na míchání suspenze
- Jednu 10ml perorální dávkovací stříkačku
- Jeden zasunovací adaptér na lahvičku

### **5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

## **8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Kit: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

Po rekonstituci uchovávejte tekutou suspenzi v chladničce (při teplotě 2–8 °C) po dobu maximálně 4 týdnů.

## **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

## **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa }

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[Doplní se národní údaje]

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[Doplní se národní údaje]

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Pouze pro poskytovatele zdravotnické péče: Pokyny, jak připravit perorální suspenzi losartanum kalicum, viz Příbalová informace. Je normální, že na vnitřním povrchu sáčku ulpí malé množství prášku. Sáček se nesmí vyplachovat.

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[Doplní se národní údaje]

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK NA SÁČKU S PRÁŠKEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

COZAAR a související názvy (viz Příloha II) 2,5 mg/ml

Losartanum kalicum

Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**5. OBSAH PODLE HMOTNOSTI, OBJEMU NEBO JEDNOTEK**

Obsahuje 500 mg losartanum kalicum

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK NA KRABÍČCE S ROZPOUŠTĚDLEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rozpouštědlo pro přípravek COZAAR (viz Příloha I) 2,5 mg/ml prášek přípravu perorální suspence s rozpouštědlem  
Losartanum kalicum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK****3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Jeden ml rozpouštědla obsahuje 0,296 mg methylparabenu, 0,041 mg propylparabenu, 50,6 mg sorbitolu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

473 ml rozpouštědla

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

Název a adresa }

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[Doplní se národní údaje]

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[Doplní se národní údaje]

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Připravuje pouze lékař nebo zdravotnický pracovník. Pokyny, jak připravit přípravek COZAAR 2,5 mg/ml perorální suspenze, viz Příbalová informace.

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[Doplní se národní údaje]

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK NA HNĚDÉ LAHVÍČCE PRO PERORÁLNÍ SUSPENZI****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

COZAAR a související názvy (viz Příloha II) 2,5 mg/ml  
perorální suspence  
Losartanum kalicum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml suspenze obsahuje 2,5 mg losartanum kalicum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Jeden ml suspenze obsahuje 0,296 mg methylparabenu, 0,041 mg propylparabenu, 50,6 mg sorbitolu a 1.275 mg laktosy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

200 ml perorální suspenze

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu.  
Po rekonstituci uchovávejte tekutou suspenzi v chladničce (při teplotě 2–8 °C) po dobu maximálně 4 týdnů.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI</b> |
|------------------------------------------------------------|

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

Název a adresa }

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA</b> |
|------------------------------------|

[Doplní se národní údaje]

|                        |
|------------------------|
| <b>13. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|------------------------|

Č.š.:

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ</b> |
|----------------------------------|

[Doplní se národní údaje]

|                            |
|----------------------------|
| <b>15. NÁVOD K POUŽITÍ</b> |
|----------------------------|

[Doplní se národní údaje]

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU</b> |
|----------------------------------------|

[Doplní se národní údaje]

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE**

### **COZAAR a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem Losartanum kalicum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je přípravek COZAAR a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek COZAAR užívat
3. Jak se přípravek COZAAR užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek COZAAR uchovávat
6. Další informace

#### **1. CO JE PŘÍPRAVEK COZAAR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Losartan (přípravek COZAAR) patří do skupiny léčiv známých jako antagonisté receptoru angiotenzinu II. Angiotenzin II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v cévách, což způsobuje jejich zúžení. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Losartan zabraňuje vazbě angiotenzinu II na tyto receptory, což způsobuje uvolnění cév mající za následek snížení krevního tlaku. Losartan u pacientů s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou typu 2 zpomaluje zhoršování funkcí ledvin.

#### **Přípravek COZAAR se používá**

- k léčbě pacientů s vysokým krevním tlakem (hypertenzí) u dospělých a u dětí a dospívajících ve věku 6–16 let.
- k ochraně ledvin u hypertenzních pacientů s cukrovkou typu 2 s laboratorně prokázaným narušením funkcí ledvin a proteinurií (stav, kdy moč obsahuje abnormální množství bílkovin)  $\geq 0,5$  g za den.
- k léčbě pacientů s chronickým srdečním selháním, kdy lékař nepovažuje léčbu specifickými léky nazývanými inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory, léky používané ke snížení vysokého krevního tlaku) za vhodnou. Pokud bylo srdeční selhávání stabilizováno pomocí ACE inhibitoru, neměl/a byste být na losartan převeden/a.
- bylo prokázáno, že přípravek COZAAR u pacientů s vysokým krevním tlakem a zesílením levé komory snižuje riziko cévní mozkové příhody ("indikace LIFE").

#### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK COZAAR UŽÍVAT**

**Neužívejte přípravek COZAAR:**

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na losartan nebo na kteroukoli složku přípravku Cozaar,
- jestliže máte vážně narušenu funkci jater,
- během posledních šesti měsíců těhotenství (viz bod Těhotenství a kojení),
- jestliže kojíte (viz také bod Těhotenství a kojení)

### **Zvláštní opatrnosti při použití přípravku COZAAR je zapotřebí:**

Je důležité, abyste předtím, než začnete přípravek **COZAAR** užívat, informoval/a svého lékaře:

- jestliže se u Vás někdy vyskytl angioedém (otok tváře, rtů, hrdla a/nebo jazyka)
- (viz také bod 4 Možné nežádoucí účinky),
- jestliže trpíte silným zvracením nebo průjmem vedoucím k velké ztrátě tekutin a/nebo solí v těle,
- jestliže jste léčen/a diuretiky (léky, které zvyšují množství vody vyloučené ledvinami) nebo máte dietu s omezeným příjmem solí vedoucí k velké ztrátě tekutin a solí v těle (viz bod 3 Dávkování u zvláštních skupin pacientů),
- jestliže je o Vás známo, že máte zúžené nebo zablokované cévy vedoucí do ledvin nebo pokud jste v nedávné době podstoupil/a transplantaci ledvin,
- jestliže máte narušené funkce jater (viz body 2 Neužívejte losartan a 3 Dávkování u zvláštních skupin pacientů),
- jestliže trpíte srdečním selháním s poruchou funkce ledvin nebo bez ní nebo pokud současně trpíte závažnými, život ohrožujícími poruchami srdečního rytmu. Zvláštní opatrnosti je třeba pokud jste současně léčen/a  $\beta$ -blokátory,
- jestliže máte problémy se srdečními chlopněmi nebo se srdečním svalem,
- jestliže trpíte ischemickou chorobou srdeční (zapříčiněnou sníženým průtokem krve srdečními cévami) nebo cévní mozkovou chorobou (zapříčiněnou sníženým oběhem krve v mozku),
- jestliže trpíte primárním hyperaldosteronismem (což je syndrom doprovázený zvýšeným uvolňováním hormonu aldosteronu v nadledvinkách, způsobeným abnormalitami této žlázy).

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Cozaar se nedoporučuje v časném těhotenství a po 3. měsíci těhotenství může způsobit závažné poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, včetně bylinných přípravků nebo přírodních produktů.

Buďte zvláště opatrný/á, pokud během léčby přípravkem COZAAR užíváte následující léky:

- jiné léky snižující krevní tlak, protože ty mohou krevní tlak dodatečně snížit. Krevní tlak může rovněž být snížen některým z následujících léčiv/některou z následujících tříd léčiv: tricyklická antidepresiva, antipsychotika, baklofen, amifostin.
- léky zadržující draslík nebo léky, které mohou zvýšit hladiny draslíku (např. léky doplňující draslík, náhražky solí obsahující draslík nebo léky šetřící draslík, jako jistá diuretika [amilorid, triamteren, spironolakton] nebo heparin).
- nesteroidní antirevmatika, jako je indomethacin, včetně inhibitorů COX-2 (léky omezující zánět, které lze použít k potlačení bolesti), protože ty mohou účinky losartanu snižující krevní tlak oslabit.

Pokud máte narušeny funkce ledvin, může současné používání těchto léků vést ke zhoršení funkcí ledvin.

Léky obsahující lithium nesmějí být v kombinaci s losartanem užívány bez pečlivého dohledu lékaře. Mohou být vhodná zvláštní preventivní opatření (např. krevní testy).

### **Užívání přípravku COZAAR s jídlem a pitím**

Přípravek COZAAR lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

### **Těhotenství a kojení**

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí užívání jiného léku místo losartanu, protože podávání losartanu se v časném

těhotenství nedoporučuje a po 3. měsíci těhotenství může způsobit závažné poškození dítěte. Před otěhotněním musí být losartan obvykle vyměněn za jiný vhodný lék proti hypertenzi. Přípravek COZAAR nesmí být užíván ve druhém a třetím trimestru těhotenství.

Lékař Vám obvykle poradí zastavit užívání přípravku COZAAR, jakmile zjistíte, že jste těhotná. Pokud během léčby přípravkem COZAAR otěhotníte, neprodleně navštivte a informujte svého lékaře.

Jestliže kojíte, nesmíte losartan užívat.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Používání u dětí a dospívajících**

Přípravek COZAAR byl u dětí studován. Více informací Vám poskytne lékař.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Žádné studie o vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Není pravděpodobné, že by přípravek COZAAR schopnost řídit a obsluhovat stroje ovlivňoval.

Nicméně jako je tomu u mnoha jiných léků používaných k léčení vysokého krevního tlaku, může u některých lidí losartan způsobit závrať nebo ospalost. Jestliže se u Vás vyskytne závrať nebo ospalost, musíte se předtím, než začnete takovéto činnosti vykonávat, obrátit na svého lékaře.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku COZAAR**

Přípravek COZAAR obsahuje monohydrát laktózy a sorbitol. Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poradte se s lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek COZAAR rovněž obsahuje methylparaben a propylparaben, které mohou způsobovat alergické reakce (případně opožděné).

## **3. JAK SE PŘÍPRAVEK COZAAR UŽÍVÁ**

Vždy užívejte přípravek COZAAR přesně podle pokynů svého lékaře. Váš lékař stanoví vhodnou dávku přípravku COZAAR podle Vašeho stavu a podle toho, zda užíváte další léky. Je důležité, abyste přípravek COZAAR užíval/a tak dlouho, jak dlouho Vám jej bude lékař předepisovat, čímž zajistíte plynulou úpravu krevního tlaku.

### Dospělí pacienti s vysokým krevním tlakem

Léčba obvykle začíná 50 mg losartanu (20 ml suspenze přípravku COZAAR) jednou denně.

Maximálního účinku snižujícího krevní tlak by se mělo dosáhnout 3 až 6 týdnů po zahájení léčby.

U některých pacientů lze dávku později zvýšit na 100 mg losartanu (40 ml suspenze přípravku COZAAR) jednou denně.

Jestliže máte dojem, že je účinek losartanu příliš silný nebo slabý, obraťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka.

### Použití u dětí a dospívajících (ve věku 6 až 16 let)

Doporučená zahajovací dávka u pacientů vážících mezi 20 a 50 kg je 0,7 mg losartanu na kilogram tělesné hmotnosti podávaných jednou denně (maximálně 25 mg neboli 10 ml suspenze přípravku COZAAR). Lékař může dávku zvýšit, pokud není krevní tlak zvládnán.

### Dospělí pacienti s vysokým krevním tlakem a cukrovkou typu 2

Léčba obvykle začíná dávkou 50 mg losartanu (20 ml suspenze přípravku COZAAR) jednou denně.

Tuto dávku lze později zvýšit na 100 mg losartanu (40 ml suspenze přípravku COZAAR) jednou denně v závislosti na reakci krevního tlaku.

Losartan může být podáván spolu s jinými léky snižujícími krevní tlak (např. diuretiky, blokátory vápníkového kanálu, alfa- a beta-blokátory a centrálně působícími látkami), stejně jako s inzulinem a jinými běžně používanými léky proti cukrovce, které snižují hladinu glukózy v krvi (např. deriváty

sulfonylurey, glitazony a inhibitory glukosidázy).

#### Dospělí pacienti se srdečním selháním

Léčba obvykle začíná dávkou 12,5 mg losartanu (5 ml suspenze přípravku COZAAR) jednou denně. Obecně platí, že podle zdravotního stavu je nutno dávku postupně po týdnech zvyšovat (tj. 12,5 mg denně během prvního týdne, 25 mg denně během druhého týdne, 50 mg denně během třetího týdne) na obvyklou udržovací dávku 50 mg losartanu (20 ml suspenze přípravku COZAAR) jednou denně. Při léčbě srdečního selhání se losartan obvykle kombinuje s diuretikem (lékem, který zvyšuje množství vody, které se vyloučí ledvinami) a/nebo digitalisem (lék, který srdci napomáhá pracovat silněji a účinněji) a/nebo betablokátořem.

#### **Dávkování u zvláštních skupin pacientů**

Lékař může doporučit snížení dávky, zvláště při zahájení léčby u určitých pacientů, jako jsou pacienti léčení diuretiky ve vysokých dávkách, pacienti s poruchou funkce jater nebo pacienti starší 75 let. Použití losartanu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod Neužívejte losartan).

### **JAK MĚŘIT A PODÁVAT DÁVKU PERORÁLNÍ SUSPENZE**

**Před použitím perorální suspenze přípravku COZAAR vždy dobře protřepejte!**

1. Před použitím obsah lahvičky dobře protřepejte.
2. Píst stříkačky zatlačte úplně dolů.
3. Stříkačku zasunujte do adaptéru na lahvičce s léčivem, dokud tam pevně nezapadne.
4. Po spojení stříkačky, adaptéru a lahvičky celou sestavu obraťte dnem vzhůru.
5. Vytáhněte píst, čímž se léčivo natáhne do aplikátoru.
6. Celou sestavu obraťte do původní polohy.
7. Vyjměte stříkačku a užijte lék.
8. Na lahvičku nasad'te šroubovací uzávěr.



#### **Jestliže jste užil/a více přípravku COZAAR, než jste měl/a**

Pokud náhodně užijete příliš mnoho perorální suspenze přípravku COZAAR, ihned se obraťte na svého lékaře. Příznaky předávkování jsou nízký krevní tlak, zrychlený tep, případně zpomalený tep.

#### **Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek COZAAR**

Jestliže náhodou vynecháte dávku, prostě užijte další dávku jako obvykle. Nezdvoujte následující dávku, abyste nahradil/a dávku vynechanou. Máte-li jakékoli další otázky k používání tohoto přípravku, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

## 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek COZAAR nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte losartan užívat a ihned se obraťte na svého lékaře nebo jděte na pohotovost nejbližší nemocnice.

Jestliže u Vás dojde k dále uvedeným jevům, přestaňte losartan užívat a ihned se obraťte na svého lékaře nebo zajděte na pohotovost nejbližší nemocnice.

Těžká alergická reakce (vyrážka, svědění, otok obličeje, rtů, úst nebo hrdla, což může způsobit potíže při polykáním nebo dýchání).

Jde o závažný, ale vzácný nežádoucí účinek, který postihuje více než 1 z 10 000 pacientů, ale méně než 1 z 1 000 pacientů. Můžete potřebovat bezodkladnou lékařskou péči nebo hospitalizaci.

Nežádoucí účinky léku jsou klasifikovány následovně:

|                      |                                                 |
|----------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Velmi časté:</b>  | <i>vypostihující více než 1 z 10 pacientů</i>   |
| <b>Časté:</b>        | <i>postihující 1 až 10 ze 100 pacientů</i>      |
| <b>Méně časté</b>    | <i>postihující 1 až 10 ze 1 000 pacientů</i>    |
| <b>Vzácné:</b>       | <i>postihující 1 až 10 ze 10 000 pacientů</i>   |
| <b>Velmi vzácné:</b> | <i>postihující 1 až 10 ze 100 000 pacientů</i>  |
| <b>Není známo</b>    | <i>(četnost nelze z dostupných údajů určit)</i> |

U přípravku COZAAR byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

*Časté:*

- závrať,
- nízký krevní tlak,
- slabost,
- únava,
- příliš málo cukru v krvi (hypoglykémie),
- příliš mnoho draslíku v krvi (hyperkalémie).

*Méně časté:*

- ospalost,
- bolest hlavy,
- poruchy spánku,
- pocit bušení srdce (palpitace),
- těžká bolest na hrudi (angina pectoris),
- nízký krevní tlak (zvláště po nadměrné ztrátě vody z těla cévami, např. u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo léčených vysokými dávkami diuretik),
- na dávce závislé ortostatické účinky, jako je pokles krevního tlaku vyskytující se při napřímení z lehu nebo sedu,
- dušnost (dyspnoe),
- bolest břicha,
- zácpa,
- průjem,
- nevolnost,
- zvracení,
- kopřivka (urticaria),
- svědění (pruritus),
- vyrážka,
- ohraničený otok (edém).

*Vzácné:*

- zánět cév (vaskulitida včetně Henoch-Schönleinovy purpury),
- necitlivost nebo pocit mravenčení (parestézie),
- mdloby (synkopa),
- velmi rychlý a nepravidelný tep (fibrilace síní), mozková mrtvice (cévní mozková příhoda),
- zánět jater (hepatitida),
- zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) v krvi, obvykle po ukončení léčby vymizí.

*Není známo:*

- snížení počtu červených krvinek (anémie),
- snížení počtu trombocytů,
- migréna,
- kašel,
- abnormality jaterních funkcí,
- bolest ve svalu a kloubech,
- změny funkcí ledvin (mohou být po ukončení léčby reverzibilní) včetně selhání ledvin,
- chřipkovité projevy,
- zvýšení močoviny v krvi,
- zvýšení sérového kreatininu a sérového draslíku u pacientů se srdečním selháním,
- bolest v zádech a infekce močových cest.

Nežádoucí účinky u dětí jsou podobné jako u dospělých.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## **5. JAK PŘÍPRAVEK COZAAR UCHOVÁVAT**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek COZAAR nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za "Použitelné do:". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu.

Po rozpuštění uchovávejte tekutou suspenzi v chladničce (při teplotě 2–8 °C) po dobu maximálně 4 týdnů.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. DALŠÍ INFORMACE**

### **Co přípravek COZAAR obsahuje**

Léčivou látkou je losartanum kalicum.

Jeden sáček obsahuje 500 mg prášku losartanum kalicum. Lékař, zdravotnický pracovník nebo lékárník obsah každého sáčku smísí s 200 ml rozpouštědla, čímž vznikne suspenze. Jeden ml suspenze obsahuje 2,5 mg losartanum kalicum.

Pomocnými látkami jsou:

#### Prášek

Mikrokryсталická celulóza (E460), monohydrát laktózy, předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát (E572), hyprolóza (E463), hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171)

#### Rozpouštědlo

Mikrokryсталická celulóza (E460), sodná sůl karmelosy, kyselina citronová, čištěná voda, xanthanová klovatína (E415), methylparaben (E218), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, kalium-sorbát, karagenan, síran vápenatý, fosforečnan sodný, kyselina citronová, aroma lesních plodů, glycerin, propylparaben (E216), bezvodý citronan sodný, sodná sůl sacharinu, sorbitol (E420), dimetikonová emulze

#### Jak přípravek COZAAR vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek COZAAR je bílý až bělavý prášek. Po rozpuštění v rozpouštědle je přípravek COZAAR bělavá tekutina.

Přípravek COZAAR prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem je zabalen v kitu obsahujícím:

- jeden fóliový sáček naplněný práškem odpovídajícím 500 mg losartanum kalicum
- jednu 473ml lahvičku s rozpouštědlem
- jednu 240ml lahvičku s uzávěrem s dětskou pojistkou pro mísení suspenze
- jednu 10ml perorální dávkovací stříkačku
- jeden zasunovací adaptér do lahvičky

#### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

{Název a adresa }

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

#### Tento léčivý přípravek je registrován v členských zemích EHP pod následujícími názvy:

COZAAR 2,5 mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem

Rakousko, Belgie/Lucembursko, Bulharsko, Kypr, Německo, Dánsko, Estonsko, Řecko, Finsko, Francie, Maďarsko, Irsko, Itálie, Litva, Lotyšsko, Malta, Nizozemí, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko, Velká Británie, Island, Norsko

#### Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[Doplní se národní údaje]

Ustříhnete podél čáry-----

#### Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

##### Příprava perorální suspenze losartanu kalicum [200 ml suspenze o koncentraci 2,5 mg/ml]:

Do přiložené 240ml hnědé lahvičky z polyethylentereftalátu (PET) přidejte 200 ml rozpouštědla. Před otevřením sáčku na něj jemně poklepejte, čímž usnadníte přenos materiálu. Do PET nádoby obsahující rozpouštědlo opatrně přidejte veškerý obsah sáčku tím, že na něj podle potřeby budete poklepávat nebo jej obracet. Je normální, že na vnitřním povrchu sáčku ulpí malé množství prášku. Sáček se NESMÍ vyplachovat. Na lahvičku umístěte víčko a obsah dobře protřepejte, aby došlo k rozptýlení. Po rozpuštění je suspenze losartanu bělavá tekutina. Sejměte víčko, vtlačte do lahvičky adaptér na hrdlo lahvičky a znovu uzavřete. Suspenze se musí uchovávat v chladničce při teplotě 2 až 8 °C po dobu maximálně 4 týdnů. Suspenzi před každým použitím protřepejte a vraťte ji ihned do chladničky. Nadbytečné rozpouštědlo, které nebylo nepoužito při přípravě suspenze, zlikvidujte.

**PŘÍLOHA III**  
**PODMÍNKY REGISTRACE**

Příslušné národní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitel rozhodnutí o registraci splnil následující podmínky :

Žadatel se zavazuje, že příslušnému národnímu orgánu referenčního členského státu poskytne k hodnocení následující informace:

- pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) by měly být zasílány po dobu jednoho roku každých 6 měsíců. Po uplynutí tohoto období budou údaje o bezpečnosti vyhodnoceny a bude přijato rozhodnutí, zda je možné zprávy PSUR zasílat s delším časovým odstupem. Údaje o bezpečnosti by měly být poskytovány v rámci zpráv PSUR v členění podle věkové skupiny pacientů a použitého preparátu (např. tablet či perorální suspenze).
- Opatření pro další sledování jsou uvedena v hodnotící zprávě výboru CHMP.