

PŘÍLOHA I

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

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u> losartan potassium	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vídeň, Rakousko	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vídeň, Rakousko	Cosaar 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vídeň, Rakousko	Cosaar 100 mg - Filmdabletten	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brusel, Belgie	COZAAR 100 mg	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brusel, Belgie	COZAAR 50 MG	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brusel, Belgie	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brusel, Belgie	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN 100 mg	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Belgie	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN 50 mg	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Potahovaná tableta	Perorální podání
Bulharsko	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofie, Bulharsko	Cozaar	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Kypr	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	COZAAR	50MG	Potahovaná tableta	Perorální podání
Kypr	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	COZAAR	100MG	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	Cozaar	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	Cozaar	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Dánsko	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	Cozaar	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Talin, Estonsko	Cozaar	100mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Talin, Estonsko	Cozaar	50mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Talin, Estonsko	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nizozemsko	Cozaar	12.5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nizozemsko	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nizozemsko	Cozaar	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Nizouzemsko	Cozaar	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paříž Cedex 08, Francie	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paříž Cedex 08, Francie	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Obalená tableta s rýhou	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Německo	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Řecko	COZAAR	12.5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Řecko	COZAAR	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Řecko	COZAAR	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapešť, Maďarsko	Cozaar	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapešť, Maďarsko	Cozaar	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Maďarsko	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapešť, Maďarsko	Cozaar	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Velká Británie	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Velká Británie	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Velká Británie	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets	12.5mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Řím, Itálie	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Řím, Itálie	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Řím, Itálie	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Řím, Itálie	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

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

Litva	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litva	Cozaar (Losartan)	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litva	Cozaar (Losartan)	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brusel, Belgie	COZAAR 100 mg	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brusel, Belgie	COZAAR 50 MG	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brusel, Belgie	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brusel, Belgie	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN 100 mg	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN 50 mg	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Lucembursko	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Potahovaná tableta	Perorální podání
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
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
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar 50	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar 100	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Varšava, Polsko	COZAAR	12.5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Varšava, Polsko	COZAAR	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Varšava, Polsko	COZAAR	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, COZAAR Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, COZAAR 100 mg Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, COZAAR IC Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko	12.5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, COZAAR IC – Lda. Titulação Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko	12,5 mg + 50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Portugalsko	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalsko	LORTAAN IC	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalsko	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalsko	LORTAAN	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalsko	LORTAAN 100mg	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Rumunsko	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Rumunsko	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovinsko	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovinsko	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovinsko	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Španělsko	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Španělsko	Cozaar 50 mg	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Španělsko	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Španělsko	Cozaar 100 mg	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Velká Británie	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50MG	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Velká Británie	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS	25MG	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Velká Británie	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Potahovaná tableta	Perorální podání

Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar	12,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU COZAAR A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Přípravek Cozaar (losartan) byl zařazen na seznam přípravků, jejichž informace o přípravku je třeba sjednotit, který byl sestaven CMD(h) v souladu s čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, přičemž cílem bylo odstranit odlišnosti mezi národně registrovanými souhrny údajů o přípravku a sjednotit tak tyto odlišné souhrny údajů o přípravku v rámci Evropské unie. Losartan, který se podává ústy, je aktivní antagonist receptoru pro angiotenzin II (Ang-II) působící na podtyp AT1 receptoru pro angiotenzin II tak, že blokuje účinek ANG-II v kaskádě systému renin-angiotenzin (RAS). Losartan je indikován k léčbě hypertenze. Losartan může také oddálit progresi diabetické nefropatie a je rovněž indikován ke snížení progresu onemocnění ledvin u pacientů trpících diabetem mellitem typu 2, hypertenzí a mikroalbuminurií (>30 mg / 24 hodin) nebo proteinurií (>900 mg / 24 hodin).

Hlavní oblasti nesouladu ve stávajícím souhrnu údajů o přípravku byly části 4.1 Léčebné indikace, 4.3 Kontraindikace a 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití.

Léčebné indikace (část 4.1 souhrnu údajů o přípravku)

- Léčba esenciální hypertenze

Účinnost a bezpečnost je pro indikaci „léčba esenciální hypertenze“ známa. Proto výbor CHMP rozhodl, že tato indikace přípravku je přípustná.

- Snížení rizika kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé srdeční komory („indikace LIFE“).

Během postupu předložení záležitosti k posouzení navrhl držitel rozhodnutí o registraci změnu indikace náhradou výrazu „kardiovaskulární morbidita a mortalita“ výrazem „mozková mrtvice“. Po pečlivém zhodnocení výbor CHMP rozhodl, že tato indikace přípravku je přípustná. V minulosti byla posouzena studie LIFE a na základě toho byl přípravek registrován se širším spektrem indikací, tj. pro snížení kardiovaskulární morbidity a mortality (na základě součtu případů úmrtí na kardiovaskulárních chorobách, mozkové mrtvice a infarktu myokardu) místo snížení výskytu pouze mozkové mrtvice. Tato indikace je v současné době navržena žadatelem a byla registrována v 15 členských státech EU. Důvodem pro toto rozšíření indikace je, že studie LIFE nebyla studie kontrolovaná placebem, která by zkoumala účinek na mozkovou mrtvici pouze v porovnání s placebem, ale byla provedena jako aktivně kontrolovaná studie porovnávající léčbu losartanem s léčbou atenololem, u níž byl jako primární výsledný ukazatel použit součet případů úmrtí na kardiovaskulární choroby, mozkové mrtvice a infarktu myokardu. Tento kombinovaný výsledný ukazatel lze pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu považovat za reprezentativní a již byl převeden do této indikace u mnoha léčebných přípravků, které byly projednávány výborem CHMP (např. statiny).

V době provádění studie bylo u beta-blokátorů podávaných samostatně nebo v kombinaci s diuretiky prokázáno snížení výskytu kardiovaskulárních příhod o 15 až 45 %. Ve studii LIFE byl zaznamenán další přínos týkající se výskytu mozkové mrtvice při užívání losartanu, přičemž účinky byly podobné jako u mortality způsobené infarktem myokardu a kardiovaskulárními příhodami, což naznačuje, že prokázaný příznivý účinek beta-blokátorů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu obecně je přítomen také u losartanu.

Od té doby byl zpochybněn příznivý účinek atenololu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. V posudku v nedávném čísle časopisu BMJ je uvedeno, že konkrétně preventivní účinek atenololu na cévní mozkovou příhodu je nižší než u jiných antihypertenziv; relativní riziko 1,26 (95% interval spolehlivosti: 1,15 až 1,38). V důsledku toho přináší zaznamenané 25% snížení rizika při podání losartanu oproti užití atenololu ochranný účinek před cévní mozkovou příhodou ve stejném rozsahu jako jiná antihypertenziva.

Proto byla po většinovém hlasování na plenárním zasedání výboru CHMP navrhovaná indikace považována za přípustnou a byla podpořena následující formulací: „snížení rizika cévní mozkové příhody u pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé srdeční komory, které je zaznamenáno EKG“.

- Ochrana renální funkce u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a proteinurií

Výbor CHMP rozhodl, že poměr přínosů a rizik této indikace je pozitivní. Navrhovaná indikace je založena na výsledcích studie RENAAL, ve které byl zkoumán účinek losartanu na primární kombinovaný výsledný ukazatel renálních výsledných ukazatelů a mortality u pacientů s diabetem mellitem typu II a proteinurií. Léčba losartanem v porovnání s placebem vedla ke snížení rizika o 16,1 % u počtu pacientů, u kterého bylo dosaženo primárního kombinovaného výsledného ukazatele. Ve skupině pacientů léčené losartanem bylo také zjištěno významné snížení rizika zdvojnásobení sérového kreatininu a konečného stadia renálního selhání. Tato zjištění byla u této skupiny pacientů považována za klinicky významná. Proto výbor CHMP navrhl, že by indikace měla být přeformulována do podoby „léčba onemocnění ledvin u pacientů s hypertenzí a diabetem mellitem typu II a proteinurií > 0,5 g/den jako součást antihypertenzní léčby“, aby zohledňovala kritéria pro zařazení studie RENAAL.

- Srdeční selhání (jako druhá linie, pokud nejsou vhodné ACE inhibitory).

Výbor CHMP se obával, že poměr přínosů a rizik této indikace nemůže být dostatečně prokázán. Tato indikace je primárně založena na výsledcích klinických hodnocení ELITE I a II. Výbor CHMP dospěl k závěru, že údaje z těchto hodnocení nemusí být k prokázání udávaných přínosů dostatečné. Zatímco se ve studii ELITE I prokázalo snížení rizika mortality v důsledku srdečního selhání u pacientů užívajících losartan ve srovnání s kaptoprilem, ve studii ELITE II nebyla stejná účinnost losartanu a aptoprilu dostatečně průkazná. Navíc ze studie nevyplynuly žádné informace o účinku, jaký by mohly mít na zvýšení účinnosti vyšší dávky losartanu (vyšší než 50 mg). Je důležité, že pokračující studie (HEAAL) srovnávající 50 mg losartanu se 150 mg losartanu podávaných pacientům se srdečním selháním může přinést důležité údaje o problematice dávkování a zabývat se jinými otevřenými otázkami, jako jsou negativní výsledky pozorované u pacientů užívajících beta-blokátory a losartan.

Po většinovém hlasování na plenárním zasedání výbor CHMP doporučil následující znění, které by odráželo údaje studií ELITE I a II v rámci indikace druhé linie: „Léčba chronického srdečního selhání (u pacientů ve věku od 60 let), pokud je léčba ACE inhibitory považována za nevhodnou v důsledku inkompatibility nebo kontraindikace. Pacienti se srdečním selháním, kteří byli stabilizováni ACE inhibitorem, by neměli přecházet na losartan. Pacienti by měli vykazovat minimálně 40% ejekční frakci levé srdeční komory a měli by být s léčbou chronického srdečního selhání stabilizováni. Kombinace losartanu s beta-blokátorem by měla být užívána s opatrností“.

Kontraindikace (část 4.3 souhrnu údajů o přípravku)

Výbor CHMP dospěl k závěru, že do všech souhrnů údajů o přípravku Cozaar ve všech členských státech musí být zahrnuty tyto kontraindikace: těhotenství a laktace; závažný pokles jaterní funkce; angina pectoris; infarkt myokardu; cerebrovaskulární onemocnění; stenóza renální arterie; pacienti po transplantaci ledvin.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití (část 4.4 souhrnu údajů o přípravku)

Výbor CHMP došel k závěru, že do všech souhrnů údajů o přípravku Cozaar ve všech členských státech musí být zahrnuta tato upozornění: hypersenzitivita; angioedém; chirurgický zákrok; anestezie; hemodialýza; transplantace ledvin; pacienti černé rasy; obstrukční chlopenní vada.

Těhotenství a kojení

Výbor CHMP usoudil, že část souhrnů údajů o přípravku týkající se těhotenství a kojení (části 4.3, 4.4 a 4.6) je třeba pozměnit tak, aby zahrnovala závěry zprávy skupiny PhVWP týkající se ACE inhibitorů a antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AIIARs) a doporučení o užívání přípravku během prvního trimestru gravidity (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Užívání přípravku během těhotenství a kojení by mělo být kontraindikováno a do částí 4.3, 4.4 a 4.6 souhrnu údajů o přípravku a odpovídajících částí příbalových informací by měl být zahrnut příslušný text.

Použití losartanu u dětí a dospívajících

Na základě údajů předložených v průběhu procesu předání záležitosti k posouzení podle článku 30 a výsledku vyhodnocení těchto pediatrických údajů ze strany pediatrické skupiny výbor CHMP dospěl k tomu, že závěry Evropského pediatrického projektu sdílení práce o losartanu musí být zařazeny do částí 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2 souhrnu údajů o přípravku a odpovídajících částí příbalových informací.

Následující text byl doplněn do části 4.2 souhrnu údajů o přípravku – Dávkování a způsob podání:

Hypertenze u dětí

O účinnosti a bezpečnosti losartanu u dětí a dospívajících ve věku 6–16 let při léčbě hypertenze (viz 5.1: Farmakodynamické vlastnosti) jsou k dispozici omezené údaje. U dětí s hypertenzí starších jednoho měsíce věku jsou k dispozici omezené farmakokinetické údaje (viz 5.2: Farmakokinetické vlastnosti).

Pro pacienty, kteří mohou polykat tablety, činí v případě hmotnosti >20 a <50 kg doporučená dávka 25 mg jednou denně. Ve výjimečných případech může být dávka zvýšena na maximálně 50 mg jednou denně. Dávka by měla být upravena podle reakce krevního tlaku.

U pacientů s hmotností >50 kg činí obvyklá dávka 50 mg jednou denně. Ve výjimečných případech může být dávka upravena na maximálně 100 mg jednou denně. Podávání dávek vyšších než 1,4 mg/kg (nebo nad 100 mg) denně nebylo na dětských pacientech zkoumáno.

Použití losartanu se nedoporučuje u dětí mladších 6 let, protože v těchto skupinách pacientů jsou k dispozici omezené údaje.

Použití losartanu se nedoporučuje u dětí s mírou glomerulární filtrace < 30 ml/min / 1,73 m², neboť nejsou k dispozici žádné údaje (viz také část 4.4).

Losartan se také nedoporučuje u dětí s jaterní poruchou (viz také část 4.4).

Následující text byl doplněn do části 4.4 souhrnu údajů o přípravku – Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití:

Hypotenze a nerovnováha elektrolytů/tekutin

U pacientů, kteří mají nedostatečný objem tělních tekutin a/nebo sodíku v důsledku intenzivní diuretické léčby, omezeného příjmu soli, průjmu nebo zvracení, se může objevit symptomatická hypotenze, zejména po první dávce a po zvýšení dávky. Tyto stavy by měly být upraveny před podáním přípravku <COZAAR> nebo by měla být použita nižší počáteční dávka (viz část 4.2). *Totéž platí i pro děti.*

Porucha jaterní funkce

Na základě farmakokinetických údajů, které prokazují významně vyšší plazmatické koncentrace losartanu u pacientů s cirhózou, by měla být u pacientů s anamnézou jaterní poruchy zvážena nižší dávka. U losartanu neexistují zkušenosti s léčbou pacientů se závažnou jaterní poruchou. Proto nesmí být losartan pacientům se závažnou jaterní poruchou podáván (viz části 4.2, 4.3 a 5.2).

Losartan se také nedoporučuje u dětí s jaterní poruchou (viz část 4.2).

Porucha funkce ledvin

V důsledku inhibice systému renin-angiotenzin byly hlášeny změny funkce ledvin včetně selhání ledvin (zejména u pacientů, jejichž funkce ledvin je závislá na systému renin-angiotenzin-aldosteron, jako jsou pacienti se závažnou srdeční nedostatečností nebo předchozí dysfunkcí ledvin). Podobně jako u jiných léků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron byla také u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie solitární ledviny hlášena zvýšení koncentrace krevní urey a sérového kreatininu; tyto změny funkce ledvin mohou být vratné po přerušení léčby. Losartan by měl být používán opatrně u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie solitární ledviny.

Použití losartanu se nedoporučuje u dětí s mírou glomerulární filtrace $< 30 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$, neboť nejsou k dispozici žádné údaje (viz část 4.2).

V průběhu léčby losartanem by měla být pravidelně sledována funkce ledvin, protože se může zhoršit. To platí zejména tehdy, je-li losartan podáván pacientům trpícím jinými onemocněními (horečka, dehydratace), které pravděpodobně poškozuji funkci ledvin.

Bylo prokázáno, že současné použití losartanu a ACE inhibitorů narušuje funkci ledvin. Proto se současné použití nedoporučuje.

Následující text byl doplněn do části 4.8 souhrnu údajů o přípravku – Nežádoucí účinky:

Profil nežádoucích příhod se zdá být u dětských i dospělých pacientů stejný. Údaje u dětské populace jsou omezené.

Následující text byl doplněn do části 5.1 souhrnu údajů o přípravku – Farmakodynamické vlastnosti:

Hypertenze u dětí

Antihypertenzní účinek přípravku Cozaar byl prokázán v klinické studii zahrnující 177 hypertenzních dětských pacientů ve věku 6 až 16 let s tělesnou hmotností $> 20 \text{ kg}$ a mírou glomerulární filtrace $> 30 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$. Pacienti o hmotnosti $> 20 \text{ kg}$ a $< 50 \text{ kg}$ užívali 2,5, 25 nebo 50 mg losartanu denně a pacienti o hmotnosti $> 50 \text{ kg}$ užívali 5, 50 nebo 100 mg losartanu denně. Na konci třítydenního užívání losartanu jednou denně bylo zjištěno snížení průměrného krevního tlaku v závislosti na dávce.

Celkově byla zjištěna reakce na dávku. Vztah reakce a dávky byl ve skupině s nízkou dávkou velmi zjevný ve srovnání se skupinou se střední dávkou (fáze I: $-6,2 \text{ mmHg}$ oproti $-11,65 \text{ mmHg}$), ale byl oslaben při srovnání skupiny se střední dávkou se skupinou s vysokou dávkou (fáze I: $-11,65 \text{ mmHg}$ oproti $-12,21 \text{ mmHg}$). Nejnižší zkoumané dávky 2,5 mg a 5 mg, což odpovídá průměrné denní dávce $0,07 \text{ mg/kg}$, zřejmě nepředstavovaly trvalou antihypertenzní účinnost.

Tyto výsledky byly potvrzeny v průběhu fáze II studie, kdy byli pacienti po třech týdnech léčby randomizováni k pokračování v léčbě losartanem nebo placebem. Rozdíl ve zvýšení krevního tlaku ve srovnání s placebem byl nejvyšší ve skupině se střední dávkou ($6,70 \text{ mmHg}$ u střední dávky oproti $5,38 \text{ mmHg}$ u vysoké dávky). Zvýšení průměrného diastolického krevního tlaku bylo u pacientů užívajících placebo stejné jako u pacientů pokračujících v užívání losartanu v nejnižší dávce v každé skupině, což opět naznačuje, že nejnižší dávka v každé skupině neměla významný antihypertenzní účinek.

Dlouhodobé účinky losartanu na růst, pubertu a obecný vývoj nebyly zkoumány. Dlouhodobá účinnost antihypertenzní léčby losartanem v dětství ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality nebyla také prokázána.

Následující text byl doplněn do části 5.2 souhrnu údajů o přípravku – Farmakokinetické vlastnosti:

Farmakokinetika u dětských pacientů

Farmakokinetika losartanu u dětských pacientů byla zkoumána u 50 dětských pacientů s hypertenzí ve věku > 1 měsíc a < 16 let následně po perorálním podávání přibližně $0,54$ až $0,77 \text{ mg/kg}$ losartanu (průměrné dávky) jednou denně.

Výsledky ukazují, že účinný metabolit se z losartanu tvoří ve všech věkových skupinách. -Výsledky prokázaly zhruba podobné farmakokinetické parametry losartanu následně po perorálním podání kojencům a batolatům, předškolním dětem, školním dětem a dospívajícími. Farmakokinetické parametry metabolitu se ve věkových skupinách do větší míry lišily. Při srovnání předškolních dětí s dospívajícími byly tyto rozdíly statisticky významné. Expozice kojenců/batolat byla srovnatelně vysoká.

Následující text byl doplněn do části 2 příbalových informací: Než začnete užívat přípravek Cozaar:

Použití u dětí a dospívajících

<COZAAR> byl rovněž zkoumán na dětech. Chcete-li získat více informací, poraďte se se svým lékařem.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

- cílem doporučení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,
- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly předloženy držiteli rozhodnutí o registraci, byly hodnoceny na základě dostupné dokumentace a vědeckých diskusí v rámci výboru,
- výbor CHMP vydal stanovisko, že rozhodnutí o registraci by mělo být sjednoceno pro tyto indikace:
 - léčba esenciální hypertenze;
 - léčba onemocnění ledvin u pacientů s hypertenzí a diabetem mellitem typu 2 a proteinurií > 0,5 g/den jako součást antihypertenzní léčby;
 - snížení rizika cévní mozkové příhody u pacientů a hypertenzí s levostrannou ventrikulární hypertrofií, které je zaznamenáno EKG (viz část 5.1 – Studie Life, rasa);
 - léčba chronického srdečního selhání (u pacientů ≥ 60 let), jestliže léčba ACE inhibitory není v důsledku inkompatibility považována za vhodnou, *zejména kašle*, nebo kontraindikace. Pacienti se srdečním selháním, kteří byli stabilizováni ACE inhibitorem, by neměli přecházet na losartan. Pacienti by měli mít $\leq 40\%$ ejekční frakci levé komory a měli by být stabilizováni léčbou chronického srdečního selhání.
- v období těhotenství a kojení by mělo být podání přípravku kontraindikováno a do částí 4.3, 4.4 a 4.6 souhrnu údajů o přípravku a odpovídajících částí příbalových informací by měl být zahrnut příslušný text,
- použití losartanu u dětských pacientů by mělo být zahrnuto do částí 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2 souhrnu údajů o přípravku a odpovídajících částí příbalových informací,

Výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Cozaar a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace součástí přílohy III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cozaar a související názvy (viz Příloha I) 12,5 mg potahované tablety
Cozaar 25 mg potahované tablety
Cozaar 50 mg potahované tablety
Cozaar 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Cozaar 12,5 mg obsahuje 12,5 mg losartanum (ve formě draselné soli).
Jedna tableta přípravku Cozaar 25 mg obsahuje 25 mg losartanum (ve formě draselné soli).
Jedna tableta přípravku Cozaar 50 mg obsahuje 50 mg losartanum (ve formě draselné soli).
Jedna tableta přípravku Cozaar 100 mg obsahuje 100 mg losartanum (ve formě draselné soli).

Pomocná látka:

Jedna tableta přípravku Cozaar 12,5 mg obsahuje 25,5 mg monohydrátu laktosy.
Jedna tableta přípravku Cozaar 25 mg obsahuje 12,75 mg monohydrátu laktosy.
Jedna tableta přípravku Cozaar 50 mg obsahuje 25,5 mg monohydrátu laktosy.
Jedna tableta přípravku Cozaar 100 mg obsahuje 51,0 mg monohydrátu laktosy.
Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.
[Doplnit národně]

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Tableta přípravku Cozaar 12,5 mg

Modrá, oválná potahovaná tableta na jedné straně označená 11 a bez označení na straně druhé.

Tableta přípravku Cozaar 25 mg

Bílá, oválná potahovaná tableta bez dělicí rýhy na jedné straně označená 951 a bez označení na straně druhé.

Tableta přípravku Cozaar 50 mg

Bílá, oválná potahovaná tableta na jedné straně označená 952 a s půlicí rýhou na straně druhé.
Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

Tableta přípravku Cozaar 100 mg

Bílá, potahovaná tableta ve tvaru slzy na jedné straně označená 960 a bez označení na straně druhé.
[Doplnit národně]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba esenciální hypertenze
- 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 ≥ 60 let), pokud léčba ACE inhibitory není považována za vhodnou v důsledku inkompatibility, zvláště kašle, nebo kontraindikací. Pacienti se srdečním selháním, kteří byly stabilizováni pomocí ACE inhibitoru nesmějí být na losartan převáděni. Pacienti musí mít ejekční frakci levé komory ≤ 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

Tablety s losartanem je nutno zapíjet sklenicí vody.
Přípravek Cozaar lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

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). Přípravek Cozaar lze podávat s jinými antihypertenzivy, zvláště s diuretiky (např. hydrochlorothiazidem).

Pediatrická hypertenze

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 Farmakodynamické vlastnosti). Omezené farmakokinetické údaje jsou k dispozici u dětí s hypertenzí starších než 1 měsíc (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

U pacientů, kteří jsou schopni polykat tablety a jejichž hmotnost je větší než 20 kg a menší než 50 kg, je doporučená dávka 25 mg jednou denně. Ve výjimečných případech lze dávku zvýšit na maximálně 50 mg jednou denně. Dávkování je nutno upravit podle reakce krevního tlaku.

U pacientů s tělesnou hmotností více než 50 kg je obvyklá dávka 50 mg jednou denně. Ve výjimečných případech lze dávku upravit na maximálně 100 mg jednou denně. Dávky nad 1,4 mg/kg (nebo nad 100 mg) denně nebyly u pediatrických pacientů studovány.

Losartan se nedoporučuje u dětí mladších 6 let, protože u této skupiny pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje.

Losartan se nedoporučuje u dětí s glomerulární filtrací $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, protože 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 $\geq 0,5 \text{ g/den}$

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. Přípravek Cozaar lze podávat s jinými antihypertenzivy (např. diuretiky, blokátory vápníkového kanálu, alfa- nebo betablokátory a centrálně působícími látkami), stejně jako s inzulinem a jinými obvykle používanými hypoglykemiky (např. sulfonylmočoviny, glitazony a inhibitory glukosidázy).

Srdeční selhání

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

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.

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.

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 přípravkem Cozaar v porovnání se skupinou léčenou placebem vyšší (viz bod 4.8 „Hypertenze a diabetes typu 2 s renální chorobou – Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde” a „Zkušenosti po uvedení na trh – Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde”). Plazmatické koncentrace draslíku stejně jako hodnoty clearance kreatininu tedy musí být bedlivě 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-angiotensin-aldosteron, jako jsou pacienti s těžkou srdeční nedostatečností nebo se stávající dysfunkcí ledvin). Stejně jako u jiných léků, které ovlivňují systém renin-angiotensin-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.

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 tablet 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 mrtvici.

Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním, s poruchou funkce ledvin nebo bez ní, existuje – jako u jiných léčiv ovlivňujících renin-angiotensinový 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 dostatečné terapeutické zkušenosti. Losartan tudíž musí být u těchto skupin pacientů používán opatrně. Kombinace losartanu v betablokátořem 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.

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.

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).

Léčba losartanem nesmí být během těhotenství zahajována. Pokud se pokračování v léčbě losartanem nepovažuje za nezbytné, musí být pacientky plánující otěhotnění převedeny na alternativní antihypertenziva, která mají pro použití v těhotenství zavedený bezpečnostní profil. Pokud se zjistí těhotenství, musí být léčba losartanem ihned ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Další upozornění a opatření

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu jsou losartan a další antagonisté angiotenzinu při snižování krevního tlaku zjevně méně účinné u černošských pacientů než u pacientů jiného původu, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci stavů s nízkým reninem u černošské hypertenzní populace.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva mohou hypotenzní účinky losartanu zesílit. Jiné látky navozující hypotenzi, jako jsou tricyklická antidepresiva, antipsychotika, baklofen, amifostin: současné podávání s těmito léčivy, která snižují krevní tlak, jako hlavní nebo vedlejší účinek, mohou riziko hypotenze zesílit.

Losartan je metabolizován převážně cytochromem P450 (CYP) 2C9 na aktivní karboxylový metabolit. 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 angiotensin II nebo jeho účinky, současné používání jiných léčiv, 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. Komedikace 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 angiotenzinu 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. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba losartanem musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice losartanem 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 se losartan vylučuje do lidského mléka. Losartan se nicméně vylučuje 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 točení hlavy nebo malátnost.

4.8 Nežádoucí účinky

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).

V kontrolovaných klinických hodnoceních u pacientů s esenciální hypertenzí, u pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé komory, s chronickým srdečním selháním, stejně jako u pacientů s hypertenzí a diabetem mellitus typu 2 s chorobou ledvin byla nejčastějším nežádoucím účinkem závrať.

Hypertenze

V kontrolovaných klinických hodnoceních losartanu u pacientů s esenciální hypertenzí byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy nervového systému

Časté: závrať, vertigo

Méně časté: ospalost, 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: bolesti břicha, zácpa

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: slabost, únava, edém

Hypertenzní pacienti s hypertrofií levé komory

V kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy nervového systému

Časté: závrať

Ušní poruchy

Časté: vertigo

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: slabost/únava

Chronické srdeční selhání

V kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u pacientů se srdeční nedostatečností byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy nervového systému

Méně časté: točení hlavy, bolesti 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 podkoží

Méně časté: kopřivka, svědění, vyrážka

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: slabost/únava

Hypertenze a diabetes typu 2 s renální chorobou

V kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u pacientů s diabetem typu 2 s proteinurií (studie RENAAL, viz bod 5.1) byly u losartanu nejčastěji hlášené nežádoucí účinky související s léčivem následující:

Poruchy nervového systému

Časté: točení hlavy

Cévní poruchy

Časté: hypotenze

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: slabost/únava

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:

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 pohybového systému a pojivové tkáně:

Není známo: bolesti v zádech

Poruchy ledvin a močových cest:

Není známo: infekce močových cest

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Není známo: příznaky podobné chřipce

Zkušenosti 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 glotis 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 podkoží:

Není známo: kopřivka, svědění, vyrážka

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Není známo: myalgie, arthralgie

Poruchy ledvin:

V důsledku inhibice systému renin-angiotensin-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).

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:

V kontrolovaných klinických hodnoceních byly klinicky významné změny standardních laboratorních parametrů spojeny s podáváním losartanu v tabletách vzácně. Vzácně se vyskytlo zvýšení ALT, přičemž obvykle po vysazení léčby vymizelo. Hyperkalémie (sérový draslík > 5,5 mmol/l) se při klinických hodnoceních použití při hypertenzi vyskytla u 1,5 % pacientů. V klinickém hodnocení provedeném na pacientech s diabetem typu 2 s nefropatií se hyperkalémie > 5,5 mEq/l vyvinula u 9,9 % pacientů léčených losartanem v tabletách a u 3,4 % pacientů léčených placebem (viz bod 4.4, 'Poruchy rovnováhy elektrolytů').

V kontrolovaných klinických hodnoceních provedených u pacientů se srdeční nedostatečností bylo hlášeno zvýšení močoviny v krvi, sérového kreatininu a sérového draslíku.

Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů se jeví podobný profilu u dospělých pacientů. Údaje získané na pediatrické populaci 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 angiotensinu II, ATC kód: C09CA01

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Losartan je syntetickým perorálním antagonistou receptoru angiotensinu-II (typy AT₁). Angiotensin II, což je účinný vazokonstriktor, je primárním aktivním hormonem renin/angiotensinového systému a důležitou determinantou patofyziologie hypertenze. Angiotensin II se váže na receptor AT₁, 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. Angiotensin II rovněž stimuluje proliferaci buněk hladké svaloviny.

Losartan selektivně blokuje receptor AT₁. *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktivní karboxylový metabolit E-3174 blokují všechny fyziologicky relevantní účinky angiotensinu 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 angiotensinem II ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (plasma renin activity – PRA). Zvýšení PRA vede ke zvýšení angiotensinu II v plazmě. Navzdory těmto zvýšením jsou

antihypertenzní aktivita a pokles plazmatických koncentrací aldosteronu zachovány, což ukazuje na účinnou blokádu receptoru angiotensinu II. Po vysazení losartanu poklesly hladiny PRA a angiotensinu II během tří dnů na výchozí hodnoty.

Jak losartan, tak jeho hlavní aktivní metabolit mají mnohem vyšší afinitu k receptoru AT₁, než k receptoru AT₂. 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 „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 hodnota doby 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 úrovni. 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 (6 % celkového počtu) léčení losartanem ($n = 270$) měli vyšší riziko, že budou stíženi primárním složeným kritériem účinnosti, tj. kardiovaskulární příhodou (např. infarktem myokardu, kardiovaskulární smrtí a cévní mozkovou příhodou) a zejména mrtvicí, než černošští pacienti léčení atenololem ($n = 263$). Výsledky pozorované u losartanu v porovnání s atenololem ve studii LIFE týkající se kardiovaskulární morbidity/mortality se proto nevztahují na černošské pacienty s hypertenzí a hypertrofií levé komory.

Studie RENAAL

Studie „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 angiotensinu 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 trvající více než 48 týdnů a provedené na 722 pacientech 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 komparátorem 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 m². Pacienti s hmotností > 20 kg až < 50 kg dostávali buď 2,5, 25 nebo 50 mg losartanu denně a pacienti s hmotností > 50 kg dostávali buď 5, 50 nebo 100 mg losartanu denně. Na konci třítydenního období podávání losartanu jednou denně snížilo 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 mmHg 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se losartan dobře vstřebává a podstupuje metabolismus prvního průchodu játry, přičemž se vytváří aktivní karboxylový metabolit 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 ≥ 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 C¹⁴ 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 inaktivní 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 perorální dávce losartanu značeného C^{14} člověku se okolo 35 % / 45 % radioaktivity objeví v moči a 58 % / 50 % ve stolici.

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 hypertenziček byly plazmatické hladiny losartanu až dvakrát vyšší než u mužů hypertenziků, 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 na 50 hypertenzních pediatrických pacientech starších než 1 měsíc a mladších než 16 let po perorálním podávání přibližně 0,54 až 0,77 mg/kg losartanu (průměrná hodnota dávek) jednou denně.

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 dětí do 1 roku věku/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-angiotensinový 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

Jedna tableta obsahuje následující pomocné látky:

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Magnesium-stearát (E572)

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Hypromelosa (E464)

Přípravky Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg a 100 mg obsahují draslík v následujících množstvích: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq), respektive 8,48 mg (0,216 mEq).

Přípravek Cozaar 12,5 mg tablety může rovněž obsahovat karnaubský vosk E 903, oxid titaničitý E171, hlinitý lak indigokarminu E132.

Přípravek Cozaar 25 mg tablety může rovněž obsahovat karnaubský vosk (E903), oxid titaničitý (E171).

Přípravek Cozaar 50 mg tablety může rovněž obsahovat karnaubský vosk (E903), oxid titaničitý (E171).

Přípravek Cozaar 100 mg tablety může rovněž obsahovat karnaubský vosk (E903), oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Cozaar 12,5 mg – PVC/PE/PVDC blistrová balení uzavřená hliníkovou fólií v baleních po 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 nebo 500 tabletách. Lahvičky z HDPE po 100 tabletách. Balení obsahující 35 tablet (21 kusů 12,5mg tablet a 14 kusů 50mg tablet) nebo 28 tablet (21 kusů 12,5mg tablet a 7 kusů 50mg tablet) jsou k dispozici v PVC/PE/PVDC titračním blistrovém balení.

Cozaar 25 mg – PVC/PE/PVDC blistrová balení uzavřená hliníkovou fólií v baleních po 7 nebo 28

tabletech.

Cozaar 50 mg – PVC/PE/PVDC blistrová balení uzavřená hliníkovou fólií v baleních po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 nebo 500 tabletech. Lahvičky z HDPE po 100 nebo 300 tabletech.

PVC/hliníková fólie/nylon blistry uzavřené hliníkovou fólií v baleních po 10, 14 a 28. Balení obsahující 35 tablet (21 kusů 12,5mg tablet a 14 kusů 50mg tablet) nebo 28 tablet (21 kusů 12,5mg tablet a 7 kusů 50mg tablet) jsou k dispozici v PVC/PE/PVDC titračním blistrovém balení.

Cozaar 100 mg – PVC/PE/PVDC blistrová balení uzavřená hliníkovou fólií v baleních po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tabletech. Lahvičky z HDPE po 100 tabletech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Doplnit národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplnit národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

{DD měsíc YYYY}

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/YYYY}

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička blistru přípravku Cozaar 12,5 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 12,5 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 nebo 500 potahovaných tablet.

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

Blistr uchovávejte v papírové krabičce.

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

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplnit národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr přípravku Cozaar 12,5 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cozaar 12,5 mg potahované tablety

Losartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplnit národně]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE**5. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar 12,5 mg v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 12,5 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

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 původní lahvičce.

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

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplnit národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek lahvičky přípravku Cozaar 12,5 mg v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 12,5 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet.

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 původní lahvičce.

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
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar 25 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 25 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 25 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

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

Blistr uchovávejte v papírové krabičce.

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

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplnit národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr přípravku Cozaar 25 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cozaar 25 mg potahované tablety

Losartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - doplnit národně]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE**5. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička blistru přípravku Cozaar 50 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 50 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 280 nebo 500 tablet.

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

Blistr uchovávejte v papírové krabičce.

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
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplnit národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr přípravku Cozaar 50 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cozaar 50 mg potahované tablety

Losartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz příloha I - doplnit národně]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE**5. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar 50 mg v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 50 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 nebo 300 tablet.

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 původní lahvičce.

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
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplnit národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek lahvičky přípravku Cozaar 50 mg v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 50 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 nebo 300 tablet.

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 původní lahvičce.

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

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplnit národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička blistru přípravku Cozaar 100 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 100 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 nebo 280 tablet.

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

Blistr uchovávejte v papírové krabičce.

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

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplnit národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr přípravku Cozaar 100 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cozaar 100 mg potahované tablety

Losartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - doplnit národně]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE**5. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar 100 mg v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 100 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci..

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 tablet.

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 původní lahvičce.

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

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplnit národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek lahvičky přípravku Cozaar 100 mg v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 100 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci..

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 tablet.

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

Lahvičku uchovávejte v papírové krabičce.

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
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplnit národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar 12,5 mg a 50 mg (blistr titračního balení)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cozaar 12,5 mg potahované tablety
Cozaar 50 mg potahované tablety

Losartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta přípravku Cozaar 12,5 mg potahované tablety obsahuje 12,5 mg losartanum kalicum
1 tableta přípravku Cozaar 50 mg potahované tablety tablet obsahuje 50 mg losartanum kalicum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci..

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

28denní zahajovací balení

Jedno balení obsahuje celkem 35 tablet:

21 potahovaných tablet se 12,5 mg a 14 potahovaných tablet s 50 mg losartanum kalicum.

Jedno balení obsahuje celkem 28 tablet:

21 potahovaných tablet se 12,5 mg a 7 potahovaných tablet s 50 mg losartanum kalicum.

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

Blistr uchovávejte v papírové krabici.

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

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplnit národní údaje]

ÚDAJE UVÁĐENÉ na VNITŘNÍM OBALU**Trojité skládáčka****Blistr přípravku Cozaar 12,5 mg potahované tablety****Blistr přípravku Cozaar 50 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cozaar 12,5 mg potahované tablety

Cozaar 50 mg potahované tablety

Losartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - doplnit národně]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. JINÉ

1. TÝDEN

(den 1-7)

1 tableta = 12,5 mg denně

Tento blistr použijte jako první

2. TÝDEN

(den 8-14)

2 tablety = 25 mg jednou denně

3. TÝDEN

(den 15-21)

1 tableta = 50 mg denně

4. TÝDEN

(den 22-28)

1 tableta = 50 mg denně

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE
Cozaar potahované tablety
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 patří do skupiny léčiv známých jako antagonisté receptoru angiotensinu II. Angiotensin 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 angiotensinu II na tyto receptory, což způsobuje uvolnění cév mající za následek snížení krevního tlaku. Losartan u pacientů s cukrovkou typu 2 zpomaluje zhoršování funkcí ledvin.

Přípravek Cozaar se používá

- k léčbě pacientů s vysokým krevním tlakem (hypertenzí)
- k ochraně ledvin u hypertenzních pacientů s cukrovkou typu 2 s laboratorně prokázaným narušením funkcí ledvin a proteinurií $\geq 0,5$ g za den (stav, kdy moč obsahuje abnormální množství bílkovin).
- k léčbě pacientů s chronickým srdečním selháním, kdy lékař nepovažuje léčbu specifickými léky nazývanými inhibitory angiotensin 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 mozkové mrtvice ("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,
- jestliže máte funkce jater těžce narušeny,
- během posledních šesti měsíců těhotenství (viz bod Těhotenství a kojení),
- jestliže kojíte

Zvláštní opatření 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 obličeje, rtů, hrdla a/nebo jazyka)

- (viz také bod 4 ‘Možné nežádoucí účinky’),
- jestliže trpíte silným zvracením nebo průjemem vedoucím k velké ztrátě tekutin a/nebo solí z těla,
- 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 z těla (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 jste stížen/a srdečním selháním s poruchou funkce ledvin nebo bez ní nebo pokud jste stížen/a současnými těžkými, život ohrožujícími poruchami srdečního rytmu. Zvláštní opatrnosti je třeba pokud jste současně léčen/a β -blokátory,
- jestliže máte problémy se srdečními chlopněmi nebo se srdečním svalem,
- jestliže trpíte ischemickou chorobou srdeční (zapříčiněnou sníženým průtokem krve
- srdečními cévami) nebo cerebrovaskulární 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 Váš 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 napomáhání potlačení bolesti), protože ty mohou účinky losartanu snižující krevní tlak oslabit.

Pokud jsou funkce Vašich ledvin narušeny, 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 bezpečnostní 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 přípravku COZAAR, protože podávání přípravku COZAAR se v časném těhotenství nedoporučuje a po 3. měsíci těhotenství může způsobit závažné poškození

dítěte. Před otěhotněním musí být přípravek COZAAR 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 přípravek COZAAR 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 léčbě vysokého krevního tlaku, může u některých lidí losartan způsobit točení hlavy nebo malátnost. Jestliže se u Vás vyskytne točení hlavy nebo malátnost, musíte se předtím, než začnete takovéto aktivity vykonávat, obrátit na svého lékaře.

Důležité informace o některých složkách přípravku Cozaar

Přípravek Cozaar obsahuje monohydrát laktózy. Pokud Vám Váš lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, před užíváním tohoto přípravku se na něj obraťte.

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.

Pacienti s vysokým krevním tlakem

Léčba obvykle začíná 50 mg losartanu (jedna tableta přípravku Cozaar 50 mg) jednou za den. 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 (dvě tablety přípravku Cozaar 50 mg) jednou denně.

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

Pacienti s vysokým krevním tlakem a cukrovkou typu 2

Léčba obvykle začíná dávkou 50 mg losartanu (jedna tableta přípravku Cozaar 50 mg) jednou denně. Tuto dávku lze později zvýšit na 100 mg losartanu (dvě tablety přípravku Cozaar 50 mg) jednou denně v závislosti na reakci krevního tlaku.

Losartan v tabletách může být podáván spolu s jinými léky snižujícími krevní tlak (např. diuretika, blokátory vápníkového kanálu, alfa- a betablokátory a centrálně působícími látkami), stejně jako s inzulínem a jinými běžně používanými léky proti cukrovce, které snižují hladinu glukózy v krvi (např. sulfonylmočoviny, glitazony a inhibitory glukosidázy).

Pacienti se srdečním selháním

Léčba obvykle začíná dávkou 12,5 mg losartanu (jedna tableta přípravku Cozaar 12,5 mg) jednou denně. Obecně platí, že podle Vašeho 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 (jedna tableta přípravku Cozaar 50 mg) 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 betablokátozem .

Dávkování u zvláštních skupin pacientů

Lékař může doporučit snížení dávky, zvláště při zahájení léčby u jistých 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“).

Podávání

Tablety je nutno zapíjet sklenicí vody. Musíte se snažit užívat svou denní dávku každý den ve zhruba stejnou dobu. Je důležité, abyste přípravek Cozaar užíval/a tak dlouho, dokud Vám lékař nedoporučí přestat.

Jestliže jste užil více přípravku Cozaar, než jste měl/a

Pokud náhodně užijete příliš mnoho tablet nebo pokud nějaké tablety polkne dítě, 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. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou tabletu. 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.

Jestliže u Vás dojde k dále uvedeným jevům, přestaňte tablety losartanu užívat a ihned se obraťte na svého lékaře nebo jděte na pohotovost nejbližší nemocnice:

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

Jde o vážný, 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:

velmi časté:	vyskytují se u více než 1 z 10 pacientů
časté:	vyskytují se u 1 ze 100 až u 1 z 10 pacientů
méně časté	vyskytují se u 1 z 1 000 až u 1 ze 100 pacientů
vzácné:	vyskytují se u 1 z 10 000 až u 1 z 1 000 pacientů
velmi vzácné:	vyskytují se u méně než 1 z 10 000 pacientů
není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

U přípravku Cozaar byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Časté:

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

Méně časté:

- ospalost,
- bolesti hlavy,
- poruchy spánku,
- pocit bušení srdce (palpitace),
- těžká bolest na hrudi (angina pectoris),
- nízký krevní tlak (zvláště po nadměrné ztrátě vody z těla v cévách, 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 napřimění z lehu nebo sedu,
- krátký dech (dušnost),
- bolest břicha,
- zácpa,
- průjem,
- pocit nevolnosti,
- zvracení,
- kopřivka (urticaria),
- svědění (pruritus),
- vyrážka,
- ohraňčený 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,
- 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,
- bolesti ve svalch 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.

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.

Přípravek Cozaar uchovávejte v původním obalu.

Blistr neotevírejte dokud nejste připraven/a k užití přípravku.

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.

Jedna tableta přípravku Cozaar 12,5 mg obsahuje 12,5 mg losartanum kalicum.

Jedna tableta přípravku Cozaar 25 mg obsahuje 25 mg losartanum kalicum.

Jedna tableta přípravku Cozaar 50 mg obsahuje 50 mg losartanum kalicum.

Jedna tableta přípravku Cozaar 100 mg obsahuje 100 mg losartanum kalicum.

Pomocnými látkami jsou: mikrokrystalická celulóza (E460), monohydrát laktosy, předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát (E572), hydroxypropylcelulóza (E463), hypromelosa (E464). Přípravky Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg a 100 mg obsahují draslík v následujících množstvích: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq), respektive 8,48 mg (0,216 mEq).

Přípravek Cozaar 12,5 mg tablety může rovněž obsahovat karnaubský vosk (E903), oxid titaničitý (E171), hlinitý lak indigokarminu (E132).

Přípravek Cozaar 25 mg tablety může rovněž obsahovat karnaubský vosk (E903), oxid titaničitý (E171).

Přípravek Cozaar 50 mg tablety může rovněž obsahovat karnaubský vosk (E903), oxid titaničitý (E171).

Přípravek Cozaar 100 mg tablety může rovněž obsahovat karnaubský vosk (E903), oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek Cozaar vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cozaar se dodává jako potahované tablety bez rýhy obsahující 12,5 mg losartanum kalicum.

Přípravek Cozaar se dodává jako potahované tablety bez rýhy obsahující 25 mg losartanum kalicum.

Přípravek Cozaar se dodává jako potahované tablety s rýhou obsahující 50 mg losartanum kalicum.

Přípravek Cozaar se dodává jako potahované tablety bez rýhy obsahující 100 mg losartanum kalicum.

Přípravek Cozaar 12,5 mg se dodává v následujících velikostech balení:

Cozaar 12,5 mg – PVC/PE/PVDC blistrová balení uzavřená hliníkovou fólií v baleních po 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 nebo 500 tabletách. Lahvičky z HDPE po 100 tabletách. Balení obsahující 35 tablet (21 kusů 12,5mg tablet a 14 kusů 50mg tablet) nebo 28 tablet (21 kusů 12,5mg tablet a 7 kusů 50mg tablet) jsou k dispozici v PVC/PE/PVDC titračním blistrovém balení.

Cozaar 25 mg – PVC/PE/PVDC blistrová balení uzavřená hliníkovou fólií v baleních po 7 nebo 28 tabletách.

Cozaar 50 mg – PVC/PE/PVDC blistrová balení uzavřená hliníkovou fólií v baleních po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 nebo 500 tabletách. Lahvičky z HDPE po 100 nebo 300 tabletách. PVC/hliníková fólie/nylon blistry uzavřené hliníkovou fólií v baleních po 10, 14 a 28. Balení obsahující 35 tablet (21 kusů 12,5mg tablet a 14 kusů 50mg tablet) nebo 28 tablet (21 kusů 12,5mg tablet a 7 kusů 50mg tablet) jsou k dispozici v PVC/PE/PVDC titračním blistrovém balení.

Cozaar 100 mg - PVC/PE/PVDC blistrová balení uzavřená hliníkovou fólií v baleních po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tabletách. Lahvičky z HDPE po 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplnit národní údaje]

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

<u>Členský stát</u>	<u>Smyšlený název</u>
Rakousko	Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten
Rakousko	Cosaar 50 mg - Filmtabletten
Rakousko	Cosaar 100 mg - Filmtabletten
Belgie	COZAAR 100 mg
Belgie	COZAAR 50 MG
Belgie	COZAAR 12,5 mg
Belgie	COZAAR CARDIO START
Belgie	LOORTAN 100 mg
Belgie	LOORTAN 50 mg
Belgie	LOORTAN 12,50 mg
Belgie	LOORTAN CARDIO START
Bulharsko	Cozaar
Kypr	COZAAR
Dánsko	Cozaar, Cozaar Startpakke
Estonsko	Cozaar, Cozaar 12,5 mg
Finland	Cozaar
Francie	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Francie	Cozaar 50 mg scored coated tablets
Německo	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten
Německo	LORZAAR 100 mg Filmtabletten
Německo	LORZAAR 50 mg Filmtabletten
Německo	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten
Německo	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten
Německo	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten
Německo	PINZAAR 100 mg Filmtabletten
Německo	PINZAAR 50 mg Filmtabletten
Německo	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten
Řecko	COZAAR
Maďarsko	Cozaar
Irsko	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Irsko	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Irsko	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets
Itálie	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Itálie	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Itálie	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film

Itálie	NEO-LOTAN 50 mg kompresse rivestite con film
Itálie	NEO-LOTAN 12,5 mg kompresse rivestite con film
Itálie	NEO-LOTAN 100 mg kompresse rivestite con film
Itálie	LOSAPREX 50 mg kompresse rivestite con film
Itálie	LOSAPREX 12,5 mg kompresse rivestite con film
Itálie	LOSAPREX 100 mg kompresse rivestite con film
Lotyšsko	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Lotyšsko	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Litva	Cozaar (Losartan)
Lucembursko	COZAAR 100 mg
Lucembursko	COZAAR 50 MG
Lucembursko	COZAAR 12,5 mg
Lucembursko	COZAAR CARDIO START
Lucembursko	LOORTAN 100 mg
Lucembursko	LOORTAN 50 mg
Lucembursko	LOORTAN 12,50 mg
Lucembursko	LOORTAN CARDIO START
Malta	„Cozaar 100 mg“ pilloli miksija b’rita
Malta	„Cozaar 50 mg“ pilloli miksija b’rita
Nizozemí	Cozaar 50
Nizozemí	Cozaar 100
Polsko	COZAAR
Portugalsko	COZAAR
Portugalsko	COZAAR 100 mg
Portugalsko	COZAAR IC
Portugalsko	COZAAR IC – Titulação
Portugalsko	LORTAAN IC
Portugalsko	LORTAAN IC- Titulação
Portugalsko	LORTAAN
Portugalsko	LORTAAN 100mg
Rumunsko	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg
Slovinsko	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Slovinsko	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Slovinsko	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Španělsko	Cozaar 12,5 mg Inicio
Španělsko	Cozaar 50 mg
Španělsko	Cozaar 100 mg
Švédsko	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Švédsko	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Švédsko	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Švédsko	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
Velká Británie	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS
Velká Británie	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS
Velká Británie	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS
Island	Cozaar
Norsko	Cozaar

Tato příbalová informace byla naposledy schválena : MMM/YYYY