

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMÁ(K), GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY
DÓZIS(OK), ALKALMAZÁSI MÓD(OK) , KÉRELMEZŐ(K), FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I) A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Lozartán-kálium Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 100 mg - Filmtabletten	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Belgium	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Belgium	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 50 mg	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Belgium	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Belgium	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Belgium	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Belgium	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Belgium	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Belgium	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	Lozartán-kálium LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Bulgária	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgaria	Cozaar	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Ciprus	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	COZAAR	50MG	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Ciprus	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	COZAAR	100MG	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Cseh Köztársaság	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	COZAAR 12,5mg	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Cseh Köztársaság	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	COZAAR 50mg	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Cseh Köztársaság	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	COZAAR 100mg	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Dánia	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Dánia	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Dánia	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Lozartán-kálium Cozaar	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Dánia	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem The Netherlands	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Észtország	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	100mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Észtország	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	50mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Észtország	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	12.5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Lozartán-kálium Cozaar	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Franciaország	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Franciaország	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Törővonallal ellátott bevonatos tabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Németország	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Németország	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Németország	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Németország	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Németország	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Németország	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Németország	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Németország	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Németország	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Germany	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Görögország	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	Lozartán-kálium COZAAR	12.5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Görögország	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Görögország	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Magyarország	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Magyarország	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Magyarország	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Írország	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR Herts Film-coated Tablets	50 mg 50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Írország	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR Herts Film-coated Tablets	100 mg 100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Írország	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR Herts Film-coated Tablets	12.5mg 12.5mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Olaszország	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbri 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Olaszország	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	Lozartán-kálium LORTAAN 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Olaszország	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Olaszország	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Olaszország	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Olaszország	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Olaszország	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunate S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 50 mg comprese rivestite con film	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Olaszország	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunate S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 12,5 mg comprese rivestite con film	12.5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Olaszország	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunate S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 100 mg comprese rivestite con film	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Lettország	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Lozartán-kálium Cozaar 50 mg film-coated tablets	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Lettország	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Litvánia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Litvánia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Litvánia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 50 mg	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 100 mg	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	Lozartán-kálium LOORTAN 50 mg	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Málta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Málta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Hollandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 50	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Hollandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 100	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Lengyelország	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	12.5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Lengyelország	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Lengyelország	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	Lozartán-kálium COZAAR	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC	12.5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC – Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Portugália	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Portugália	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	Lozartán-kálium LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Portugália	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Portugália	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Románia	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, România	COZAAR, comprimat filmat, 50 mg	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Szlovákia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Szlovákia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	COZAAR 50 mg	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Szlovákia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	Lozartán-kálium COZAAR 100 mg	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Szlovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Szlovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Szlovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Spanyolország	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Spanyolország	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 50 mg	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Spanyolország	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 100 mg	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Svédország	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Svédország	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Lozartán-kálium Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Svédország	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Svédország	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 50 mg FILM-COATED TABLETS	50MG	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Izland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Izland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Izland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Norvégia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Lozartán-kálium Cozaar	12,5 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Norvégia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	50 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A
Norvégia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	100 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás	N/A

II. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

COZAAR és egyéb kereskedelmi nevek (lásd I. Melléklet) 2,5 mg/ml por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden tasak porból 500 mg lozartán-káliumot tartalmazó belsőleges szuszpenzió készíthető. Feloldás után a szuszpenzió 2,5 mg lozartán-káliumot tartalmaz milliliterenként.

Egy palack feloldott szuszpenzió (200 ml) 500 mg lozartán-káliumot tartalmaz.

Segédanyag:

A szuszpenzió milliliterenként 0,296 mg metil-hidroxibenzoátot, 0,041 mg propil-hidroxibenzoátot, 50,6 mg szorbitot és 1,275 mg laktózt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz.

Fehér, törtfehér por.

Az oldószer homályos, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Esszenciális hypertonia kezelése felnőttek, gyermekek és serdülők (6 – 16 éves kor között) esetén.
- Hypertonia-elleni kezelés részeként, hypertoniában, és proteinuriával járó ($\geq 0,5$ g/nap), 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek vesebetegségének kezelése.
- Krónikus szívelégtelenség kezelése (60 éves vagy idősebb betegek esetén), ahol az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)-gátlókkal történő kezelés intolerancia, *főként köhögés* vagy ellenjavallat miatt nem alkalmazható. Azokat a szívelégtelenségben szenvedő betegeket, akiknek az állapotát egy ACE-gátlóval stabilizálták, nem szabad lozartánra átállítani. A betegeknek legalább 40%-os balkamrai ejekciós frakciójuk kell legyen, és állapotukat a krónikus szívelégtelenség kezelése során stabilizálni kell.
- A stroke kockázatának csökkentése EKG-val igazolt balkamra-hypertrophiában szenvedő hypertóniás felnőtt betegeknél (lásd 5.1 pont, LIFE-vizsgálat, Rassz).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Hypertonia

A betegek többségénél a szokásos kezdő és fenntartó adag naponta egyszer 50 mg. A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdése után 3-6 héttel érhető el. Egyes betegeknél a hatás tovább fokozható az adag naponta egyszer 100 mg-ra történő emelésével (reggeli bevétel).

A lozartán egyéb vérnyomáscsökkentő szerekkel, főként vízhajtókkal (pl.: hidroklorotiaziddal) együtt adható.

Gyermekkori hypertonia

Alkalmazás gyermekek és serdülők (6-16 éves kor között) esetén:

6-16 éves gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott lozartán hatásosságát és biztonságosságát illetően korlátozott adat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). Egy hónaposnál idősebb, hypertóniás gyermekek esetén korlátozott farmakokinetikai adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

A 20 kg-nál nehezebb, de 50 kg-nál könnyebb betegek esetén a javasolt kezdő adag naponta egyszer 0,7 mg/kg (legfeljebb összesen 25 mg; kivételes esetekben, mikor 25 mg feletti céldózis szükséges, a maximális adag 50 mg). Az adagolást a vérnyomáscsökkentésre adott válasz függvényében kell módosítani.

50 kg-nál nehezebb betegeknek a szokásos adag naponta egyszer 50 mg. Kivételes esetekben az adag módosítható maximum naponta egyszer 100 mg-ra. Az 1,4 mg/kg feletti (illetve 100 mg-ot meghaladó) napi adagokat gyermekgyógyászati betegeken nem vizsgálták.

Azon betegek számára, akik le tudják nyelni a tablettákat, ez a gyógyszerforma is rendelkezésre áll.

Gyermekgyógyászati betegek

A lozartán 6 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem javasolt, mivel e betegcsoportokra vonatkozóan korlátozott hatásossági és/vagy biztonságossági adat áll rendelkezésre.

A 30 ml/perc/1,73 m² alatti glomeruláris filtrációs rátájú gyermekeknek a lozartán nem javasolt, mivel nem áll rendelkezésre erre vonatkozó adat (lásd még 4.4 pont).

A lozartán májkárosodásban szenvedő gyermekeknek sem javasolt (lásd még 4.4 pont).

Napi $\geq 0,5$ g mértékű proteinuriában szenvedő, 2-es típusú diabeteses és hypertóniás betegek

A szokásos kezdő dózis naponta egyszer 50 mg. A Cozaar adagja a vérnyomás alakulásának megfelelően naponta egyszer 100 mg-ra emelhető a terápia bevezetését követő első hónap után. A lozartán együtt adható egyéb vérnyomáscsökkentő készítményekkel (pl. diuretikumokkal, kalciumcsatorna-gátlókkal, alfa-, illetve béta-blokkolókkal és centrálisan ható szerekkel), valamint inzulinnal és más, általánosan használt orális antidiabetikumokkal (pl. szulfonilureákkal, glitazonokkal, és glukozidáz-gátlókkal).

Szívelégtelenség

Szívelégtelenségben a lozartán szokásos kezdő dózisa naponta egyszer 12,5 mg. A dózist általában egyhetes időközönként kell emelni (azaz napi 12,5 mg, napi 25 mg, majd napi 50 mg) a szokásos naponta egyszer 50 mg-os fenntartó adag eléréséig, a beteg toleranciájának megfelelően.

A stroke kockázatának csökkentése EKG-val igazolt balkamra-hypertrophiában szenvedő hypertóniás betegeknél

A szokásos kezdő adag naponta egyszer 50 mg lozartán. A vérnyomáscsökkentésre adott válasz függvényében alacsony dózisban hidroklorotiazidot is kell adni, vagy a lozartán adagját napi 100 mg-ra kell emelni.

Különleges betegcsoportok

Alkalmazása intravasculáris volumenhiányban szenvedő betegeknél:

Intravasculáris volumenhiányban szenvedő (pl. magas dózisú vízhajtókkal kezelt) betegeknél a napi egyszer 25 mg-os kezdő dózis alkalmazását kell fontolóra venni (lásd 4.4 pont).

Alkalmazása vesekárosodásban szenvedő és hemodializált betegeknél:

A vesekárosodásban szenvedő és hemodializált betegeknél nem szükséges a kezdő dózis módosítása.

Alkalmazása májkárosodásban szenvedő betegeknél:

Azoknál a betegeknél, akiknek kórtörténetében májkárosodás szerepel, alacsonyabb adag alkalmazását kell megfontolni. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozásán nincs terápiás tapasztalat. A lozartán ennél fogva ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Alkalmazása időse betegeknél:

Noha 75 éves kor felett meg kell fontolni a 25 mg-os kezdő adag alkalmazását, a dózismódosítás időskorú betegeknél általában nem szükséges.

A belsőleges szuszpenzió alkalmazása

Használat előtt alaposan rázza fel a lozartán belsőleges szuszpenzió még lezárt tartályát. Nyomja be teljesen az adagoló dugattyúját az adagoló vége felé. Helyezze az adagolót a gyógyszeres tartály csatlakozójába, amíg a tartály szorosan nem illeszkedik a csatlakozóhoz. Az egész szerelék, az összeillesztett adagolót, csatlakozót és tartályt fordítsa fejjel lefelé. Húzza ki a dugattyút, hogy a gyógyszer az adagolóba kerüljön. Fordítsa vissza az egész szerelék függőleges helyzetbe. Távolítsa el az adagolót és adja be a gyógyszert. Helyezze vissza a tartályra az eredeti kupakot.

A feloldással kapcsolatos tudnivalókat lásd a 6.6 pontban.

A lozartán bevehető étellel vagy attól függetlenül.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 és 6.1 pont).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.6 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont)
- Súlyos májkárosodás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Angiooedema: Azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében angiooedema (az arc, ajkak, torok és/vagy nyelv duzzanata) szerepel, szigorú megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.8 pont).

Hypotonia és az elektrolit-/vízháztartás egyensúlyzavara

Tünetekkel járó hypotonia fordulhat elő azon betegek esetén, akik nagy dózisú diuretikum-kezelés, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás miatt intravascularis volumen- és/vagy nátriumhiányban szenvednek, főként az első adag vagy dózisemelés után. A lozartán adagolásának megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell, vagy alacsonyabb kezdő adagot kell alkalmazni (lásd 4.2 pont). Ez 6 és 16 év közötti gyermekekre is vonatkozik.

Az elektrolit-háztartás zavara

Az elektrolit-háztartás zavara – a diabetes meglététől függetlenül – vesekárosodás esetén gyakori, és kezelendő. Egy nephropathiás, 2-es típusú diabeteses betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a lozartánnal kezelt betegeknél a hyperkalaemia előfordulási gyakorisága nagyobb volt a placebót kapó csoporthoz képest (lásd 4.8 pont). Ennek megfelelően a kálium plazmakoncentrációit és a kreatinin-clearance értékeket szigorúan monitorozni kell. Különösen azon betegeknél van szükség alapos megfigyelésre, akik szívelégtelenségben szenvednek és kreatinin-clearance-ük 30-50 ml/perc érték között van.

Lozartán és káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók és káliumtartalmú sópótlók együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Májkárosodás

Májcirrhosisban a farmakokinetikai adatok alapján a lozartán plazmakoncentrációja szignifikánsan magasabb, ezért azon betegeknek, akik kórtörténetében májkárosodás szerepel, alacsonyabb adag alkalmazása javasolt. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazott lozartánra

vonatkozóan nem áll rendelkezésre terápiás tapasztalat. Ennélfogva a lozartán súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem alkalmazható (lásd. 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

A lozartán alkalmazása májkárosodásban szenvedő gyermekeknek nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A renin-angiotenzin-rendszer gátlása következtében megváltozott vesefunkcióról (a veseelégtelenséget is beleértve) számoltak be (főként olyan betegek esetén, akiknek a vesefunkciója a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszertől függ, mint pl. súlyos szívelégtelenségben vagy korábban fennálló renális dysfunctióban szenvedő betegek). A renin-angiotenzin-rendszert befolyásoló egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, a vér karbamid és szérum kreatinin-szintjének növekedését jelentették kétoldali veseartéria-szűkület és az egy vesével rendelkező betegek veseartériájának szűkülete esetén; ezek a vesefunkciós változások a kezelés abbahagyásával reverzibilisek lehetnek. A lozartán óvatosan alkalmazandó veseartéria-szűkület vagy egy vesével rendelkező betegek veseartériájának szűkülete esetén.

Alkalmazása vesekárosodásban szenvedő gyermekeknek

A < 30 ml/perc/1,73 m² glomeruláris filtrációs rátájú gyermekeknek a lozartán nem javasolt, mivel nem áll rendelkezésre erre vonatkozó adat (lásd 4.2 pont).

Lozartán-kezelés mellett a vesefunkciót rendszeresen monitorozni kell, mivel az romlásnak indulhat. Ez főként olyan esetekben fordul elő, amikor a lozartánt a vesefunkció romlását várhatóan előidéző egyéb körülmények (láz, kiszáradás) fennállásával egyidejűleg alkalmazzák.

Lozartán és ACE-gátlók együttes alkalmazása a vesefunkció romlását idézte elő. Ezért az együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Vesetranszplantáció

Nincs tapasztalat a közelmúltban vesetranszplantáción átesett betegekkel kapcsolatban.

Primer hyperaldosteronizmus

A primer hyperaldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ennek megfelelően a lozartán tabletta alkalmazása nem ajánlott.

Szívkoszorúér-betegség és cerebrovascularis betegség

Más antihipertenzív szerekhez hasonlóan, a nagymértékű vérnyomás-csökkenés ischaemiás cardiovascularis és cerebrovascularis betegségben szenvedő betegeknek myocardialis infarctushoz vagy stroke-hoz vezethet.

Szívelégtelenség

A renin-angiotenzin rendszeren keresztül ható egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, vesekárosodással együtt járó vagy vesekárosodás nélküli szívelégtelenségben szenvedő betegeknek fennáll a súlyos artériás hypotonia és a (gyakran akut) vesekárosodás kockázata.

Nem áll rendelkezésre kielégítő terápiás tapasztalat lozartán alkalmazásával kapcsolatban egyidejűleg szívelégtelenségben és súlyos vesekárosodásban, súlyos szívelégtelenségben (NYHA IV. stádium), valamint szívelégtelenségben és tünetekkel járó, életveszélyes cardialis arrhythmiában szenvedő betegeknek. A lozartán ezen betegcsoportokban tehát óvatosan alkalmazandó. A lozartán béta-blokkolóval kombinációban óvatosan alkalmazandó (lásd 5.1 pont).

Aorta és mitralis billentyű szűkület, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia

Más vazodilatátorokhoz hasonlóan, fokozott óvatossággal kell eljárni azoknál a betegeknek, akik aorta vagy mitralis billentyű szűkületben vagy obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvednek.

Terhesség

A lozartán szedését nem szabad terhesség alatt elkezdni. Ha a folytatódó lozartán terápia nem elengedhetetlenül szükséges, azokat a betegeket, akik terhességet terveznek, át kell állítani más antihipertenzív kezelésre, amelyeknek terhesség alatti biztonságosságát már megállapították. A

terhesség megállapításakor a lozartán-kezelést azonnal le kell állítani és – ha megfelelő – más terápiát kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Egyéb figyelmeztetések és óvintézkedések

Amint azt az angiotenzin konvertáló enzim inhibitoroknál megfigyelték, úgy tűnik, a lozartán és más angiotenzin antagonisták a vérnyomás csökkentését illetően feketebőrű embereknél kevésbé hatékonyak, mint nem feketebőrű embereknél, lehetséges, hogy azért, mert a feketebőrű, magas vérnyomásban szenvedő populációban gyakrabban fordul elő alacsony renin-szint.

Galaktóz intolerancia, Lapp-laktáz hiány vagy glükóz-galaktóz malabszorpció

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Szorbit/Fruktóz intolerancia

Az oldószer szorbitot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.

Metil-hidroxibenzoát és propil-hidroxibenzoát

(Esetleg későbbiekben jelentkező) allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az egyéb hipertonia-ellenes szerek növelhetik a lozartán hypotoniás hatását. Egyéb hatóanyagokkal való együttes alkalmazás, melyek mellékhatásként hypotoniát okoznak (triciklikus antidepresszánsok, antipszichotikumok, baklofén és amifosztin), növelhetik a hypotonia kockázatát.

A lozartán főként a citokróm P450 (CYP) 2C9 által metabolizálódik aktív karboxisav-metabolittá. Egy klinikai vizsgálat során azt állapították meg, hogy a flukonazol (a CYP2C9 inhibitora) az aktív metabolit-expozíciót hozzávetőleg 50%-kal csökkenti. Megállapították azt is, hogy lozartán és rifampicin (a metabolizmus enzimek indukátora) együttes alkalmazása az aktív metabolit plazmakoncentrációjának 40%-os csökkenését eredményezte. E hatás klinikai jelentősége nem ismert. Fluvasztatinnal (a CYP2C9 gyenge inhibitora) történő együttes alkalmazás során nem találtak eltérést az expozíciót illetően.

Az angiotenzin-II-t vagy annak hatásait blokkoló egyéb gyógyszerekhez hasonlóan, a kálium-visszatartó gyógyszerek (pl. káliummegtakarító diuretikumok: amilorid, triamteren, spironolakton), a káliumszintet esetlegesen megemelő készítmények (pl. heparin), káliumpótlók vagy kálium-tartalmú sópótlók együttes alkalmazása a szérum kálium szintjének emelkedéséhez vezethet. Az együttes alkalmazás nem tanácsolt.

Lítium és ACE-gátlók együttes alkalmazása során a szérum lítium-szintek és toxicitás reverzibilis emelkedéséről számoltak be. Angiotenzin-II-receptor-antagonisták esetében nagyon ritkán hasonló eseteket jelentettek. Lítiumot és lozartánt óvatosan kell együtt alkalmazni. Ha ez a kombináció elkerülhetetlenül szükséges, az együttes alkalmazás során a szérum lítium-szint monitorozása ajánlott.

Angiotenzin-II-antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-k, azaz szelektív COX-2-gátlók, gyulladásgátló dózisban adott acetilszalicilsav vagy nem szelektív NSAID-k) együttes alkalmazásakor az antihipertenzív hatás csökkenése következhet be. Angiotenzin-II-antagonisták vagy diuretikumok és NSAID együttes alkalmazása a vesefunkció romlásának megnövekedett kockázatához, ezen belül lehetséges akut veseelégtelenséghez és a szérum kálium-szint növekedéséhez vezethet, főként már fennálló, elégtelen vesefunkcióval bíró betegek esetében. A kombináció óvatosan alkalmazandó, főként időskorú betegeknél. A betegeknek megfelelően hidratált állapotban kell lenniük és az együttes terápia bevezetésekor, illetve ezt követően rendszeres időközönként figyelmet kell fordítani a vesefunkció monitorozására.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A lozartán használata nem ajánlott a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). A lozartán használata ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A teratogenitás kockázatára utaló epidemiológiai bizonyítékok a terhesség első trimeszterében létrejövő ACE-gátló expozíciókhoz nem voltak meggyőzőek; mindazonáltal a kockázat kisebb emelkedése nem kizárható. Bár nem áll rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adat az angiotenzin-II-receptor-gátlók (AIIA) kockázatával kapcsolatban, ebben a gyógyszerosztályban fennállhat hasonló kockázat. Ha a folytatódó ARB-terápia nem elengedhetetlenül szükséges, azokat a betegeket, akik terhességet terveznek, át kell állítani más antihipertenzív kezelésre, amelyeknek terhesség alatti biztonságosságát már megállapították. A terhesség megállapításakor a lozartán-kezelést azonnal le kell állítani és – ha megfelelő – más terápiát kell kezdeni.

Ismeretes, hogy a lozartán terápiás expozíció a terhesség második és harmadik trimeszterében humán fetotoxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, koponya-csontosodási retardáció) és neonatális toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalemia) idéz elő (lásd 5.3 pont). Ha lozartán expozíció történt a terhesség második trimeszterében vagy ezt követően, a vesefunkció és a koponya ultrahangos ellenőrzése ajánlott.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja lozartánt szedett, szigorú megfigyelés alatt kell tartani hypotonia szempontjából.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a lozartán kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A lozartán azonban kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe. A szoptatott csecsemőre gyakorolt esetleges nemkívánatos hatások miatt a lozartán ellenjavallt a szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítményeknek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor azonban figyelembe kell venni, hogy néhány esetben szédülés és álomosság jelentkezhet az antihipertenzív kezelés során, különösen a kezelés kezdetén vagy ha dózisemelés történik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A lozartánt a következő klinikai vizsgálatokban értékelték:

- Esszenciális hypertonia kontrollált klinikai vizsgálataiban kb. 3300, 18 éves vagy idősebb, felnőtt beteg esetében
- 9193, 55 és 80 éves kor közötti hypertoniában és balkamra hypertrophiában szenvedő beteggel végzett kontrollált klinikai vizsgálatban
- Kb. 3900, 20 éves vagy idősebb, krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteg bevonásával végzett kontrollált klinikai vizsgálatban
- 1513, 31 éves vagy idősebb, proteinúriával járó 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg bevonásával végzett kontrollált klinikai vizsgálatban
- 177, 6 és 16 éves kor közötti, hypertoniában szenvedő gyermekgyógyászati beteg bevonásával végzett kontrollált klinikai vizsgálatban

Ezekben a vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt.

Az alábbi nemkívánatos hatások – ahol lehetséges – szervrendszer és gyakoriság szerint, a következő besorolás szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$); nagyon ritka: ($< 1/10\,000$); nem ismert ($\leq 1/10\,000$) (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Hypertonia

Az esszenciális hypertonia lozartánnal végzett, kontrollált klinikai vizsgálatai során, melyekbe kb. 3300, 18 éves vagy idősebb felnőtt beteget vontak be, az alábbi mellékhatásokat jelentették:

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: szédülés, szédélgés

Nem gyakori: aluszékonyság, fejfájás, alvási rendellenességek

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Nem gyakori: palpitációk, angina pectoris

Érbetegségek és tünetek:

Nem gyakori: tünetekkel járó hypotonia (főként intravascularis volumen-csökkenésben, pl.: súlyos szívelégtelenségben szenvedő vagy magas dózisu diuretikummal kezelt betegeknél), dózisfüggő orthostaticus hatások, kiütések

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: hasi fájdalom, székrekedés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nem gyakori: gyengeség, fáradtság, oedema

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:

A kontrollált klinikai vizsgálatokban a standard laboratóriumi értékek klinikailag jelentős változásai ritkán függtek össze a lozartán tabletta alkalmazásával. Az ALT-érték emelkedése ritkán fordult elő és a kezelés abbahagyása után általában helyreállt. Hyperkalaemia (szérumból káliumszint $>5,5$ mmol/l) a hypertóniával kapcsolatos klinikai vizsgálatok betegeinek 1,5%-ánál fordult elő.

Balkamra hypertrophiában szenvedő hypertóniás betegek

9193, 55 és 80 éves kor közötti, balkamra hypertrophiában szenvedő, hypertóniás betegeken végzett kontrollált klinikai vizsgálat során az alábbi mellékhatásokat jelentették:

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: szédülés

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:

Gyakori: szédélgés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Gyakori: gyengeség/fáradtság

Krónikus szívelégtelenség

Kb. 3900, 20 éves vagy idősebb, szívelégtelenségben szenvedő betegeken végzett, kontrollált klinikai vizsgálat során az alábbi mellékhatásokat jelentették:

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: szédülés, fejfájás

Ritka: paraesthesia

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Ritka: ájulás, pitvarfibrilláció, cerebrovascularis esemény

Érbetegségek és tünetek:

Nem gyakori: hypotonia, ide értve az orthostaticus hypotóniát

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: hasmenés, hányinger, hányás

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: urticaria, pruritus, kiütések

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nem gyakori: gyengeség/fáradtság

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:

Nem gyakori: vér húgysavszintjének, a szérum kreatinin- és szérum káliumszintjének emelkedését jelentették.

Hypertonia és vesebetegséggel társuló 2-es típusú diabetes

1513, 31 éves vagy idősebb, proteinúriával járó 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeken végzett kontrollált klinikai vizsgálat (RENAAL vizsgálat, lásd 5.1 pont) során a lozartán alkalmazása mellett leggyakrabban jelentett gyógyszerfüggő mellékhatások a következők voltak:

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: szédülés

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: hypotonia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Gyakori: gyengeség/fáradtság

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:

Gyakori: hypoglikæmia, hyperkalaemia

Az alábbi mellékhatások a lozartánt szedő betegek körében gyakrabban fordultak elő, mint a placebót szedők körében:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Nem ismert: anaemia

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Nem ismert: ájulás, palpitációk

Érbetegségek és tünetek:

Nem ismert: orthostaticus hypotonia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem ismert: hasmenés

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem ismert: hátfájás

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Nem ismert: húgyúti fertőzés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nem ismert: influenzaszerű tünetek

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei:

A nephropathiával járó 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban hyperkalaemia ($>5,5$ mEq/l) mutatkozott a lozartánnal kezelt betegek 9,9%-ánál és a placebóval kezelt betegek 3,4%-ánál.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

A forgalomba hozatalt követően a következő mellékhatásokat jelentették:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: túlérzékenység: anafilaktikus reakciók, angiooedema, beleértve a gége és a nyelv duzzanatát, mely légúti elzáródást okoz és/vagy az arc, ajkak, garat és/vagy nyelv duzzanatát; e betegek közül néhányan korábban angiooedemát tapasztaltak egyéb készítmények, többek között ACE-gátlók szedésekor; vasculitis, beleértve a Henoch-Schönlein purpurát.

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nem ismert: migrén

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

Nem ismert: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem ismert: hasmenés

Máj- és epebetegségek illetve tünetek:

Ritka: hepatitis

Nem ismert: májfunkciós rendellenességek

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei:

Nem ismert: urticaria, pruritus, kiütések

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:

Nem ismert: myalgia, arthralgia

Vese- és húgyuti betegségek és tünetek:

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása következtében kialakult vesefunkciós változásokról – a veseelégtelenséget is beleértve – számoltak be erre veszélyeztetett betegek esetében. Ezek a vesefunkciós változások a kezelés abbahagyásával reverzibilisek lehetnek (lásd 4.4 pont).

Gyermekgyógyászati betegek

Gyermekgyógyászati betegek esetén a mellékhatás-profil hasonlóan tűnik a felnőtt betegek között megfigyelthez. A gyermekgyógyászati populációban korlátozott adat áll rendelkezésre.

4.9 Túlادagolás

Az intoxikáció tünetei

Túlادagolásról nem számoltak be. A túlادagolás mértékétől függően a legvalószínűbb tünetek a hypotonia, a tachycardia és lehetségesen a bradycardia.

Az intoxikáció kezelése

A beavatkozás a gyógyszer bevitelének idejétől és a tünetek jellegétől, valamint súlyossági fokától függ. A cardiovascularis rendszer stabilizálására kell helyezni a fő hangsúlyt. Szájon át történő bevételt követően megfelelő dózisú aktív orvosi szén alkalmazása javallt. Ezt követően a vitális paramétereket szigorúan monitorozni kell. Szükség esetén el kell végezni a vitális paraméterek biztosítását.

Sem a lozartán, sem annak aktív metabolitja nem távolítható el hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II-antagonisták önmagukban, ATC kód: C09CA01

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A lozartán egy szintetikus *per os* alkalmazható angiotenzin-II-receptor (AT_1 -típusú) antagonistája. Az angiotenzin-II egy potens vazokonstriktor, az elsődleges aktív hormon a renin-angiotenzin rendszerben és fontos meghatározója a hypertonia patofiziológiájának. Az angiotenzin-II az AT_1 -receptorhoz kötődik, ami számos szövetben megtalálható (pl. az ér simaizomzatában, a mellékvesében, a vesékben és a szívben), és számos fontos biológiai hatást vált ki, így érszűkületet és aldosteron-kiáramlást. Az angiotenzin-II a simaizmok sejtszaporodását is stimulálja.

A lozartán szelektíven gátolja az AT_1 -receptort. *In vitro* és *in vivo* mind a lozartán, mind farmakológiailag aktív karboxilsav metabolitja (E-3174) gátolja az angiotenzin-II összes élettanilag releváns működését, tekintet nélkül a szintézis forrására vagy útjára.

A lozartán nem agonistája vagy gátlója más olyan hormonreceptoroknak, illetve ioncsatornáknak, amelyek a cardiovascularis szabályozás szempontjából fontosak. Ezen kívül, a lozartán nem gátolja az ACE-t (kinináz-II), a bradikinint lebontó enzimét. Ennek következtében a bradikinin által mediált nemkívánatos hatások potencírozása nem következik be.

A lozartán adagolása során az angiotenzin-II renin-szekrécióra gyakorolt negatív visszacsatolásának kikapcsolása megnövekedett plazmarenin-aktivitáshoz (PRA) vezet. A PRA növekedése a plazma angiotenzin-II emelkedését váltja ki. Az említett emelkedések ellenére a vérnyomáscsökkentő hatás és a plazma aldosteron-koncentrációjának szuppressziója megmarad, jelezve ezzel a hatásos angiotenzin-II receptorblokádot. A lozartán-terápia befejezése után a PRA és az angiotenzin-II értékek 3 napon belül az alapértékre estek vissza.

Mind a lozartánnak, mind pedig fő aktív metabolitjának sokkal nagyobb affinitása van az AT_1 -receptorhoz, mint az AT_2 -receptorhoz. Az aktív metabolit tömegszázalék alapon 10-40-szer aktívabb a lozartánnál.

Hypertonia vizsgálatok

Kontrollált klinikai vizsgálatokban a napi egyszeri lozartán-adagolás az enyhe, vagy mérsékelt fokú esszenciális hypertoniás betegeknek statisztikailag szignifikánsan csökkentette a systoles és diastoles vérnyomást. 24 órával az adagolást követően elvégzett vérnyomásmérés az 5-6 órával az adagolást követően elvégzett vérnyomásméréssel összevetve 24 órán át fennálló vérnyomáscsökkenést mutatott ki; a természetes diurnális ritmus megmaradt. Az adagolási intervallum végén mért vérnyomáscsökkenés az adagolást követő 5-6. órában mért hatás 70-80%-a volt.

A lozartán adásának felfüggesztése hypertoniás betegeknek nem eredményezte a vérnyomás hirtelen megemelkedését (rebound). A vérnyomás jelentős csökkenése ellenére a lozartán nem gyakorolt klinikailag szignifikáns hatást a szívfrekvenciára.

A lozartán egyformán hatásos férfi- és nő-, valamint fiatalabb (65 éves kor alatti) és idősebb hypertoniás betegek esetében.

LIFE vizsgálat

A LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension; Lozartánnal elért végponti hypertonia-csökkentés) vizsgálat egy randomizált, hármass-vak, aktív-kontrollos vizsgálat volt, melyet 9193, 55 és 80 év közötti, EKG-val igazolt balkamra hypertrophiás, hypertoniában szenvedő beteg bevonásával végeztek el. A betegek a randomizációt követően naponta egyszer 50 mg lozartánt vagy

naponta egyszer 50 mg atenololt kaptak. Amennyiben a vérnyomás célértékét (<140/90 Hgmm) nem sikerült elérni, elsődlegesen hidroklorotiazidot (12,5 mg) adtak a kezeléshez, majd szükség esetén a losartán, ill. az atenolol adagját naponta egyszer 100 mg-ra emelték. Szükség esetén a vérnyomás célértékének elérése érdekében ACE-gátlók, angiotenzin-II-antagonisták és béta-blokkolók kivételével egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket is alkalmaztak.

A követés átlagos időtartama 4,8 év volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja az összetett cardiovascularis morbiditás és mortalitás volt, melyet a cardiovascularis halálesetek, stroke és myocardialis infarctus összesített előfordulási gyakoriságának csökkenése alapján mérték. A vérnyomás szignifikánsan lecsökkent, a két csoportban hasonló szintre. Az elsődleges összetett végpontot elérő betegeknél a losartán-kezelés az atenololhoz képest 13,0%-os ($p=0,021$, 95% KI: 0,77-0,98) kockázatsökkenést jelentett. Ez főként a stroke előfordulási arányában bekövetkezett csökkenésnek tulajdonítható. A losartán a stroke kialakulásának kockázatát az atenololhoz képest 25%-kal csökkentette ($p=0,001$, 95% KI: 0,63-0,89). A cardiovascularis halálesetek és a myocardialis infarctus kialakulásának aránya nem különbözött szignifikáns mértékben a kezelési csoportokban.

Rassz

A LIFE vizsgálatban a losartánnal kezelt feketebőrű betegeknél az elsődleges összetett végpont, azaz egy cardiovascularis esemény (pl. cardialis infarctus, cardiovascularis halál) és főként a stroke elérésének kockázata nagyobb volt, mint az atenolollal kezelt feketebőrű betegeknél. Ennek értelmében a LIFE vizsgálat során a losartán alkalmazása mellett megfigyelt, és az atenolollal összehasonlítva vizsgált cardiovascularis morbiditásra/mortalitásra vonatkozó eredmények nem vonatkoztathatóak a balkamra hypertrophiás, hypertóniában szenvedő feketebőrű betegekre.

RENAAL vizsgálat

A RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan; Az angiotenzin-II-receptor-antagonista losartán végpontcsökkentése nem inzulin-dependens diabetes mellitusban) vizsgálat egy kontrollált klinikai vizsgálat volt, amit 1513 proteinuriás, 2-es típusú diabeteses (hypertóniás vagy nem hypertóniás) beteg bevonásával végeztek (közülük 751 beteget kezeltek losartánnal). A vizsgálat célja a vérnyomás csökkentésének előnyeinek túl és ezek mellett a losartán-kálium renoprotektív hatásának bizonyítása volt.

A proteinuriás és 1,3-3,0 mg/dl szérum kreatininszinttel rendelkező betegek a randomizációt követően a hagyományos vérnyomáscsökkentő terápia (ACE-gátlók, illetve angiotenzin-II-antagonisták kivételével) mellett vagy naponta egyszer 50 mg losartánt (szükség esetén a kiváltott vérnyomásválasznak megfelelően titrálva), vagy placebót kaptak.

A vizsgálóknak előírták, hogy amennyiben az helyénvaló, titrálják a vizsgálati gyógyszert napi egyszer 100 mg-os adagig; a betegek 72%-a az idő túlnyomó részében a 100 mg-os napi adagot kapta. Egyéb vérnyomáscsökkentő készítmények (diuretikumok, kalciumcsatorna-blokkolók, alfa- vagy béta-receptor blokkolók, és centrálisan ható vérnyomáscsökkentő szerek) szükség esetén kiegészítő kezelésként mindkét csoportban adhatók voltak. A betegek követése maximum 4,6 évig (átlagosan 3,4 évig) tartott.

A vizsgálat elsődleges végpontja összetett végpont volt: a szérum kreatinin-szint megduplázódása, végstádiumú veseelégtelenség (dialízis vagy transzplantáció szükségessége), vagy halál.

Az eredmények azt mutatták, hogy a losartán-kezelés (327 eset) a placebohoz (359 eset) képest 16,1%-os ($p = 0,022$) kockázatsökkenést eredményezett az összetett elsődleges végpontot elérő betegek között. A végpont következő elemeinek egyenként, illetve kombináltan történő értékelése is jelentős kockázatsökkenést mutatott a losartánnal kezelt betegcsoportban: a szérum kreatininszint megduplázódásának 25,3%-os ($p = 0,006$) kockázatsökkenése; a végstádiumú veseelégtelenség 28,6%-os ($p = 0,002$) kockázatsökkenése; a végstádiumú veseelégtelenség vagy halál bekövetkeztének 19,9%-os ($p = 0,009$) kockázatsökkenése; a szérum kreatininszint és a végstádiumú veseelégtelenség 21%-os ($p = 0,01$) kockázatsökkenése.

A bármilyen okból bekövetkező halálesetek arányában nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között.

Ebben a vizsgálatban a losartánt a betegek általánosságban jól tolerálták, amit az is mutat, hogy a

terápiát a mellékhatások miatt abbahagyó betegek aránya hasonló volt a placebót kapó csoportban megfigyelthez.

ELITE I és ELITE II vizsgálat

A 48 hetes ELITE vizsgálatban, amit 722 (NYHA II-IV. osztályú) szívelégtelenségben szenvedő betegen végeztek, az elsődleges végpontban (tartós változás a vesefunkcióban) nem volt különbség a lozartánnal, illetve a kaptoprillal kezelt betegek között. Az ELITE vizsgálatban megfigyelték, hogy a lozartán, kaptoprillal összehasonlítva, csökkentette a mortalitás kockázatát, de ezt a megfigyelést az azt követő, alább ismertetett ELITE II vizsgálat nem erősítette meg.

Az ELITE II vizsgálatban a napi egyszer 50 mg dózisú lozartán-kezelést (kezdő adag naponta egyszer 12,5 mg, 25 mg-ra, majd 50 mg-ra titrálva) hasonlították össze a napi háromszor 50 mg-os dózissal végzett kaptopril kezeléssel (kezdő adag naponta háromszor 12,5 mg, 25 mg-ra, majd 50 mg-ra titrálva). Ennek a prospektív vizsgálatnak az elsődleges végpontja a bármely okból bekövetkező mortalitás volt.

Ebben a vizsgálatban 3152 szívelégtelenségben szenvedő betegnél (NYHA II.-IV. osztály) majdnem két évig (medián: 1,5 év) alkalmaztak követést annak érdekében, hogy meghatározzák, hogy a lozartán felülmúlja-e a kaptopril a bármely okból bekövetkező mortalitás csökkentése szempontjából. A végpont nem jelzett statisztikailag szignifikáns különbséget a lozartán és a kaptopril között a bármely okból bekövetkező mortalitás csökkentése szempontjából.

A szívelégtelenségben szenvedő betegeken végzett mindkét komparátor-kontrollos (nem placebo-kontrollos) klinikai vizsgálatban a lozartán tolerálhatósága felülmúlta a kaptoprilét az alapján, hogy mellékhatások miatt jóval alacsonyabb számban fordult elő a kezelés felfüggesztése, és jelentősen kevesebb volt a köhögés előfordulása.

Az ELITE II vizsgálatban növekedett mortalitást figyeltek meg egy kis alcsoportban (az összes szívelégtelenségben szenvedő beteg 22%-a), akik a vizsgálat kezdetén béta-blokkolókat szedtek.

Gyermekekori hypertonia

A lozartán antihypertoniás hatását egy olyan klinikai vizsgálat során állapították meg, amelyben 177, 6 és 16 év közötti, hypertoniában szenvedő gyermekgyógyászati beteg vett részt, akiknek testtömege >20 kg és glomeruláris filtrációs rátája >30 ml/min/1,73 m² volt. A 20 kg és 50 kg közé eső testtömegű betegek napi 2,5 mg, 25 mg vagy 50 mg lozartánt kaptak, az 50 kg feletti testtömegű betegek pedig napi 5 mg, 50 mg vagy 100 mg lozartánt kaptak. A harmadik hét végére a naponta egyszer adagolt lozartán dózisfüggő módon csökkentette a vérnyomást a maradékhatás időpontjában.

Összességében véve, megfigyelhető volt a dózis-válasz. A dózis-hatás összefüggés az alacsony és közepes dózist szedő csoportok összehasonlításakor igen egyértelmű volt (I. periódus: -6,2 Hgmm vs. -11,65 Hgmm), de a közepes és magas dózist szedő csoport összehasonlításakor a dózis-hatás összefüggés gyengébbnek bizonyult (I. periódus: -11,65 vs. -12,21 Hgmm). A legalacsonyabb vizsgált dózisok, a 2,5 mg és az 5 mg, amelyek 0,07 mg/kg átlagos napi dózissal felelnek meg, nem biztosítottak következetes vérnyomáscsökkentő hatásosságot.

Ezeket az eredményeket megerősítette a vizsgálat II. periódusa, ahol három hét után a betegek randomizációt követően folytatták a lozartán-kezelést, vagy placebót kaptak. A vérnyomás-emelkedésben jelentkező különbség a placebohoz képest a közepes dóziscsoportban volt a legnagyobb (6,70 Hgmm közepes dózis esetén vs. 5,38 Hgmm magas dózis esetén). A maradékhatás időpontjában mért diasztolés vérnyomás emelkedése a placebót kapó és a legalacsonyabb dózisú lozartán-kezelést folytató betegek minden csoportjában azonos volt, mely ismét azt jelzi, hogy az egyes csoportokban a legalacsonyabb dózissal nem volt szignifikáns vérnyomáscsökkentő hatása.

A lozartán hosszútávú hatásait a növekedésre, a pubertáskorra és az általános fejlődésre nem vizsgálták. A lozartánnal végzett vérnyomáscsökkentő kezelés hosszútávú gyermekekori hatásosságát a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentésére szintén nem állapították meg.

Az Európai Gyógyszerhatóság engedélyezte, hogy később kerüljenek benyújtásra a <Cozaar-ral és egyéb kereskedelmi nevekkkel – Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki> végzett vizsgálatok eredményei a hypertóniás, proteinuriában szenvedő gyermekgyógyászati populáció egy vagy több alcsoportjában. A gyermekgyógyászati alkalmazással kapcsolatos információkat lásd 4.2 pont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Per os adagolást követően a lozartán jól felszívódik, és first-pass metabolizmuson megy keresztül egy aktív karboxilsav-metabolitot és más inaktív metabolitokat képezve. A lozartán tabletták szisztémás biohasznosulása körülbelül 33%-nak felel meg. A lozartán és aktív metabolitja átlagos csúcskoncentrációjukat egy órán, illetve 3-4 órán belül érik el.

Eloszlás

Mind a lozartán, mind aktív metabolitja $\geq 99\%$ -ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz. A lozartán megoszlási térfogata 34 liter.

Biotranszformáció

Az intravénásan vagy szájon át adott lozartán kb. 14%-a alakul át aktív metabolittá. A ^{14}C -el jelzett lozartán-kálium *per os* és intravénás adása után a keringő plazma radioaktivitása elsődlegesen a lozartánnak és aktív metabolitjának tudható be. A lozartán aktív metabolittá való minimális átalakulását a vizsgált személyek mintegy egy százalékánál észlelték.

Az aktív metaboliton kívül inaktív metabolitok is képződnek.

Elimináció

A lozartán plazma-clearance-e hozzávetőleg 600 ml/perc, aktív metabolitjáé pedig hozzávetőleg 50 ml/perc. A lozartán, ill. aktív metabolitjának renális clearance-e külön-külön hozzávetőleg 74 ml/perc, ill. 26 ml/perc. Ha a lozartánt *per os* alkalmazzák, a dózis mintegy 4%-a ürül változatlan formában a vizelettel, és mintegy 6%-a ürül a vizelettel aktív metabolitként. Legfeljebb 200 mg-os *per os* lozartán-kálium adagig a lozartán és aktív metabolitjának farmakokinetikája lineáris.

Per os adagolást követően a lozartán és aktív metabolitjának plazmakoncentrációja poliexponenciálisan csökken, a lozartán terminális felezési ideje kb. 2 óra, míg aktív metabolitjáé kb. 6-9 óra. Napi egyszer 100 mg-os adag esetén sem a lozartán, sem aktív metabolitja nem mutat szignifikáns akkumulációt a plazmában.

Mind az epe-, mind a húgyúti kiválasztódás hozzájárul a lozartán és metabolitjainak kiürüléséhez. Embereknél egy ^{14}C -el jelzett lozartán *per os* dózisának beadását/intravénás alkalmazását követően a radioaktivitás kb. 35%/43%-a nyerhető vissza a vizeletből és 58%/50%-a a székletből.

Speciális betegcsoportok

Az időskorú hypertóniás betegeknél a lozartán és aktív metabolitjának plazmakoncentrációi alapvetően nem térnek el a fiatal hypertóniás betegeknél tapasztaltaktól.

Hypertóniás nőbetegeknél a lozartán plazmaszintjei legfeljebb kétszer olyan magasak voltak, mint a hypertóniás férfibetegeknél, míg az aktív metabolit plazmaszintjei nem tértek el férfiak és nők esetén.

Enyhe és közepesúlyos alkoholos májcirrózisban *per os* adagolást követően a lozartán plazmakoncentrációja a fiatal önként jelentkező férfiak plazmakoncentráció-értékeinek 5-szöröse, aktív metabolitjának plazmakoncentrációja pedig 1,7-szerese volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A lozartán plazmakoncentrációi nem változnak meg azoknál a betegeknél, akiknek kreatinin-clearance értéke 10 ml/perc felett van. Összehasonlítva a normál vesefunkcióval rendelkező betegekké, a lozartán AUC-értéke kb. kétszer magasabb hemodializált betegek esetén.

Az aktív metabolit plazmakoncentrációja nem változik vesekárosodott vagy hemodializált betegek esetén.

Hemodialízissel sem a lozartán, sem aktív metabolitja nem távolítható el.

Farmakokinetika gyermekgyógyászati betegeknél

A lozartán farmakokinetikáját 50, egy hónaposnál idősebb, de 16 évesnél fiatalabb hypertoniás gyermekgyógyászati betegnél vizsgálták, hozzávetőleg 0,54-0,77 mg/kg (átlagos dózis) lozartán naponta egyszer történő *per os* alkalmazását követően.

Az eredmények azt mutatták, hogy a lozartánból minden korcsoportban aktív metabolit képződik. Az eredmények szerint a *per os* alkalmazást követően a lozartán farmakokinetikai paraméterei nagyjából hasonlóak voltak a csecsemők és kisgyermekek, iskoláskor előtti gyermekek, iskoláskorú gyermekek és serdülők között. A metabolit farmakokinetikai paraméterei nagyobb különbséget mutattak a korcsoportok között. Ezek a különbségek az iskoláskor előtti gyermekeket serdülőkkel összehasonlítva statisztikailag szignifikánsak voltak. Összehasonlításképpen, az expozíció magas volt csecsemőknél/kisgyermekeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az általános farmakológiai, genotoxicitási és karcinogenitási potenciált vizsgáló hagyományos vizsgálatok alapján a preklinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a lozartán alkalmazása a vörösvérsejtek paramétereinek (erythrocyták, haemoglobin, haematocrit) csökkenését, a szérum karbamid-N növekedését, a szérum kreatinin alkalmankénti megemelkedését, a szív tömegének csökkenését (hisztológiai korreláció nélkül) és gasztrointesztinális változásokat (mucosus membránlaesiók, fekélyek, eróziók, haemorrhagia) okozott. Más, a renin-angiotenzin rendszerre közvetlenül ható szerekhez hasonlóan a lozartánról is kimutatták, hogy nemkívánatos hatásai vannak a késői magzati fejlődésre, magzati halált és malformációkat okozva.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

mikrokristályos cellulóz (E 460)
laktóz-monohidrát
hidegen duzzadó kukoricakeményítő
magnézium-sztearát (E 572)
hidroxipropilcellulóz (E 463)
hipromellóz (E 464).
titán-dioxid (E 171)

Oldószer

mikrokristályos cellulóz
nátrium-karboximetilcellulóz
vízmentes citromsav
tisztított víz
xantán gumi (E415)
metil-hidroxibenzoát (E218)
egybázisú nátrium-foszfát-monohidrát
kálium-szorbát (E202)
karragén kalcium-szulfát, trinátrium-foszfát
citrusbogyó ízesítésű édesítő
glicerín
propil-hidroxibenzoát (E216)
vízmentes nátrium-citrát

szacharin-nátrium
szorbit (E420) habzáságtlító emulzió (tartalma: víz, polidimetil-sziloxán, C-14-18 mono- és digliceridek, polietilén-glükol-sztearát és polietilén-glikol)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldást követően: 4 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

Készletcsomag: Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.
Az elkészített szuszpenzió hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A készletcsomag részei a következők:

- egy különálló alumínium fóliatasak 500 mg lozartán-káliumot tartalmazó porral töltve. A tasak anyaga a következőket tartalmazza kívülről befelé haladva és a készítménnyel érintkező réteg: PET/ festékanyag/ ragasztó/ fólia/ ragasztó/ PE
- oldószert tartalmazó, 473 ml-es fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály,
- 240 ml-es borostyánsárga polietilén-tereftalát (PET) tartály polipropilén, gyermekbiztonsági zárral ellátva a szuszpenzió keveréséhez,
- 10 ml-es polipropilén, különállóan csomagolt fecskendő szájon át történő adagoláshoz, a palack nyakába illeszthető alacsony sűrűségű polietilén csatlakozó feltéttel (PIBA, push-in bottle neck adapter), műanyag tasakban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A lozartán szuszpenzió a csomagban található oldószerral történő feloldást követően fehér, törtfehér folyadék.

A Cozaar belsőleges szuszpenzió feloldása (2,5 mg/ml-ből 200 ml szuszpenzió):

Öntsön 200 ml oldószert a rendelkezésre álló 240 ml-es borostyánsárga polietilén-tereftalát (PET) tartályba. A tasak kinyitása előtt óvatosan ütögesse meg a tasak oldalát, hogy az anyagot könnyebben lehessen átjuttatni. A tasak teljes tartalmát óvatosan öntse az oldószert tartalmazó PET tartályba, a tasak oldalát ütögetve, szükség esetén a tasakot kifordítva. Természetes, hogy kis mennyiségű pormaradék visszamarad a tasak belső felületére tapadva. A tasakot TILOS kiöblíteni. Helyezze a tartályra a csavaros kupakot és a tartalmát alaposan rázza fel, hogy eloszoljon. Feloldás után a lozartán szuszpenzió törtfehér folyadék. Vegye le a csavaros kupakot, helyezze fel a palack nyakába illeszthető csatlakozó feltétet és tegye vissza a kupakot. A szuszpenzió hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó, legfeljebb 4 hétig. Minden használat előtt rázza össze a szuszpenziót és azonnal rakja vissza a hűtőszekrénybe.

A szuszpenzió elkészítéséhez fel nem használt, felesleges oldószert semmisítse meg.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

<{NN/HH/ÉÉÉÉ}>

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{HH/ÉÉÉÉ}

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A készletcsomag külső doboza

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

COZAAR és egyéb kereskedelmi nevek (lásd I. Melléklet) 2,5 mg/ml por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz
Lozartán-kálium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden tasak por belsőleges szuszpenzióhoz 500 mg lozartán-káliumot tartalmaz. Feloldás után a szuszpenzió 2,5 mg lozartán-káliumot tartalmaz milliliterenként.

Egy tartály feloldott szuszpenzió (200 ml) 500 mg lozartán-káliumot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A szuszpenzió milliliterenként 0,296 mg metil-hidroxibenzoátot, 0,041 mg propil-hidroxibenzoátot, 50,6 mg szorbitot és 1,275 mg laktózt tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz.

A csomag tartalma:

- Egy darab, 500 mg lozartán-kálium port tartalmazó fóliatasak
- Egy darab 473 ml-es, oldószert tartalmazó tartály
- Egy darab 240 ml-es, gyermekbiztonsági zárral ellátott tartály a szuszpenzió keveréséhez
- Egy darab 10 ml-es fecskendő szájon át történő adagoláshoz
- Egy darab, a palack nyakába illeszthető csatlakozó feltét

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Készletcsomag: Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.
Feloldás után a szuszpenzió hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó, legfeljebb 4 hétig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Kizárólag egészségügyi szakembereknek: A lozartán-kálium belsőleges szuszpenzió elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a betegtájékoztatóban. Normális jelenség, hogy a tasak belső felületéhez kis mennyiségű pormaradék tapad. A tasakot nem szabad kiöblíteni.

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK PORT TARTALMAZÓ TASAK
--

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

COZAAR és egyéb kereskedelmi nevek (lásd I. Melléklet) 2,5 mg/ml por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz
Lozartán-kálium
Oralis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

500 mg lozartán-káliumot tartalmaz.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ OLDÓSZERES TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

OldószerCozaar és egyéb kereskedelmi nevek (lásd I. Melléklet) 2,5 mg/ml por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz
Lozartán-kálium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Az oldószer milliliterenként 0,296 mg metil-hidroxibenzoátot, 0,041 mg propil-hidroxibenzoátot, 0,989 mg kálium-szorbátot és 50,6 mg szorbitot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

473 ml oldószer

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Kizárólag orvos vagy más egészségügyi szakember által készíthető el. A COZAAR 2,5 mg/ml belsőleges oldat elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a betegtájékoztatóban.

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ BOROSTYÁNSÁRGA TARTÁLYÁNAK CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

COZAAR és egyéb kereskedelmi nevek (lásd I. Melléklet) 2,5 mg/ml por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz
Lozartán-kálium

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A szuszpenzió 2,5 mg lozartán-káliumot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A szuszpenzió milliliterenként 0,296 mg metil-hidroxibenzoátot, 0,041 mg propil-hidroxibenzoátot, 50,6 mg szorbitot és 1,275 mg laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

200 ml belsőleges szuszpenzió.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó.
Feloldás után a szuszpenzió hűtőszekrényben (2°C- 8 °C) tárolandó, legfeljebb 4 hétig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

COZAAR és egyéb kereskedelmi nevek (lásd I. Melléklet) 2,5 mg/ml por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

lozartán-kálium

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a COZAAR és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a COZAAR szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a COZAAR-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a COZAAR-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A COZAAR ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A lozartán (COZAAR) az angiotenzin-II-receptor blokkolók gyógyszercsoportjába tartozik. Az angiotenzin-II a szervezet által termelt anyag, mely a vérerekben található receptorokhoz kötődve szűkíti az ereket. Ez a vérnyomás emelkedését eredményezi. A lozartán meggátolja az angiotenzin-II kötődését a receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak, mely következképpen a vérnyomás csökkenéséhez vezet. A lozartán lelassítja a vesefunkció romlását a magas vérnyomásban és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél.

A COZAAR alkalmazása:

- magas vérnyomásban (hipertóniában) szenvedő felnőtt, gyermek és 6-16 éves serdülő betegek kezelésére
- vesevédelemre magas vérnyomásban és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél, akik laboratóriumi eredményeik alapján csökkent vesefunkcióval rendelkeznek és napi $\geq 0,5$ g szintet meghaladó fehérjevizelésben (olyan állapot, amelyben a vizelet rendellenes mennyiségű fehérjét tartalmaz) szenvednek
- krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésére, akiknél egy bizonyos gyógyszerfajta, az úgynevezett angiotenzin-konvertáló-enzim-gátlók (ACE-gátlók, a magas vérnyomás csökkentésére szolgáló gyógyszerek) az orvos megítélése szerint nem alkalmazható. Ha szívelégtelenségét ACE-gátlóval stabilizálták, Ön nem szedhet lozartánt.
- magas vérnyomásban és balkamra-megvastagodásban szenvedő betegeknél a COZAAR bizonyítottan csökkenti a sztrók kockázatát („LIFE”-vizsgálat javallatai).

2. TUDNIVALÓK A COZAAR SZEDÉSE ELŐTT

Ne alkalmazza a COZAAR-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a lozartánra vagy a készítmény bármely egyéb összetevőjére;
- ha súlyosan károsodott a májfunkciója
- ha több, mint 3 hónapos terhes. (A korai terhességben is jobb elkerülni a COZAAR szedését - lásd „Terhesség és szoptatás” rész.)
- ha szoptat (lásd még „Terhesség és szoptatás”)

A COZAAR fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Fontos, hogy a COZAAR szedésének megkezdése előtt tájékoztassa orvosát

- ha kórtörténetében angioödéma (arc, ajak, torok és/vagy nyelvduzzanat) szerepel (lásd még 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”)
- ha nagymértékű hányás vagy hasmenés lép fel Önnél, mely a szervezet jelentős víz- és sóvesztésével jár
- ha diuretikumokat (vízhajtót) szed vagy sószegény diétát tart, mely a szervezet jelentős víz- és sóvesztésével jár (lásd 3. pont, „Adagolás különleges betegcsoportokban”)
- ha veseartéria szűkülete (veseartéria sztenózis) vagy csak egy működő veséje van, vagy nemrég veseátültetésen esett át
- ha májfunkciója károsodott (lásd 2. pont „Ne alkalmazza a lozartánt” és 3. „Adagolás különleges betegcsoportokban”)
- ha veseelégtelenséggel párosuló vagy anélkül fennálló szívelégtelenségben szenved, illetve egyidejűleg életveszélyes szívritmuszavara van. Különleges elővigyázatosság szükséges, ha egyidejűleg béta-blokkoló-kezelés alatt áll
- ha szívbillentyű vagy szívizom-problémái vannak
- ha szívkoszorúér-megbetegedésben szenved (melyet a véráramlás csökkenése okoz a szívkoszorúerekben) vagy cerebrovaszkuláris megbetegedésben szenved (melyet a véráramlás csökkenése okoz az agyi erekben)
- ha primér hiperaldoszteronizmusban szenved (a mellékvese által az aldoszteron hormon túlzott termelésével járó állapot, amelyet a mellékvesében levő rendellenesség okoz).

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek:

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különleges elővigyázatosság szükséges, ha Ön a COZAAR-kezeléssel egyidejűleg a következő gyógyszereket szedi:

- egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, mivel ezek tovább csökkenthetik vérnyomását. A vérnyomást az alábbi gyógyszer-csoportok/gyógyszerek is csökkenthetik: triciklusos antidepresszánsok, antipszichotikus készítmények, baklofén, amifosztin.
- káliummegtakarító készítmények vagy olyan gyógyszerek, melyek megemelik a káliumszintet (pl.: káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók vagy kálium-spóroló szerek, pl.: bizonyos diuretikumok [amilorid, triamteren, spironolakton] vagy heparin)
- nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek, pl.: indometacin, ide értve a COX-2-gátlókat (fájdalomcsillapításra használt gyulladáscsökkentő gyógyszerek), mivel ezek csökkenthetik a lozartán vérnyomáscsökkentő hatását. Ha az Ön vese-funkciója károsodott, ezen gyógyszerek együttes alkalmazása a vese-funkció további romlásához vezethet.

Lítiumot tartalmazó készítmények nem szedhetők együtt lozartánnal szigorú orvosi felügyelet nélkül. Ez esetben különleges elővigyázatossági óvintézkedésekre (pl.: vérvizsgálatok) lehet szükség.

A COZAAR egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A COZAAR bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül.

Terhesség és szoptatás

Nem szabad a lozartánt a terhesség első 12 hetében szedni, a 13. hét után pedig tilos, mivel a terhesség alatti használata károsíthatja a magzatot.

Ha teherbe esik mialatt a lozartánt szedi, azonnal tájékoztassa orvosát. A tervezett terhesség előtt át kell állni egy megfelelő másik kezelési módra.

A lozartán szoptatás alatt nem szedhető.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetén a COZAAR-ral nincsen tapasztalat. További információért forduljon kezelőorvosához.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A COZAAR várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetői vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéb vérnyomáscsökkentő készítményekhez hasonlóan azonban a lozartán szédülést vagy álmoságot okozhat néhány emberben. Ha szédülést vagy álmoságot tapasztal, gépjárművezetés vagy gépek kezelése előtt forduljon orvosához.

Fontos információk a COZAAR egyes összetevőiről

A COZAAR tejcukrot és szorbitot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A COZAAR metil-hidroxibenzoátot és propil-hidroxibenzoátot tartalmaz, melyek esetleg későbbiekben jelentkező allergiás reakciókat okozhatnak.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A COZAAR-T?

A COZAAR-t kizárólag az orvos által előírt adagban alkalmazza. Orvosa az Ön állapota és az alapján állapítja meg a COZAAR megfelelő adagját, hogy Ön szed-e más készítményeket. Fontos, hogy addig szedje a COZAAR-t, amíg azt orvosa felírta, annak érdekében, hogy vérnyomását folyamatosan kontroll alatt tartsa.

Magas vérnyomásban szenvedő felnőtt betegek

A kezdő adag általában 50 mg lozartán (20 ml COZAAR szuszpenzió) naponta egyszer. A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdését követő 3-6. héten érhető el. Néhány beteg esetében az adag a későbbiekben megemelhető napi egyszer 100 mg lozartánra (40 ml COZAAR szuszpenzió). Ha úgy érzi, hogy a lozartán hatása túl erős vagy túl gyenge, kérjük, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél (6-16 éves korig)

A 20 és 50 kg súly közötti betegek javasolt kezdő adagja 0,7 mg lozartán testtömeg-kilogrammonként, naponta egyszer alkalmazva (legfeljebb 25 mg vagy 10 ml COZAAR szuszpenzió). Az orvos megemelheti az adagot, ha a vérnyomás nem kontrollált.

Magas vérnyomásban és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegek

A kezdő adag általában 50 mg lozartán (20 ml COZAAR szuszpenzió) naponta egyszer. Az adag a vérnyomáscsökkentésre adott válasz függvényében a későbbiekben megemelhető napi egyszeri 100 mg lozartánra (40 ml COZAAR szuszpenzió).

A lozartán együttesen alkalmazható egyéb vérnyomáscsökkentő készítményekkel (pl.: vízhajtókkal, kalcium-csatorna blokkolókkal, alfa- vagy béta-blokkolókkal és központilag ható szerekkel), valamint inzulinnal és a vérben fellelhető glükóz szintjének csökkentésére általánosan szedett gyógyszerekkel (pl.: szulfonilureák, glitazonok és glükózidáz-gátlók).

Szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek

A kezdő adag általában 12,5 mg lozartán (5 ml COZAAR szuszpenzió) naponta egyszer. Általánosságban véve, az adagot fokozatosan, hetente kell emelni (napi 12,5 mg az első héten, napi 25 mg a második héten és napi 50 mg a harmadik héten), míg az adag el nem éri a lozartán

napi egyszeri 50 mg-os általános fenntartó dózist (20 ml COZAAR szuszpenzió), a beteg állapotának függvényében.

Szívelégtelenség kezelése során a lozartánt gyakran diuretikummal (vízhajtóval) és/vagy digitálisszal (a szívet és a szív munkát erősítő gyógyszer) és/vagy béta-blokkolóval együtt alkalmazzák.

Adagolás különleges betegcsoportokban

Orvosa alacsonyabb adagot írhat fel, főként ha Ön magas dózisú vízhajtót szed, májkárosodása van, vagy elmúlt 75 éves. A lozartán alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem javasolt (lásd „Ne alkalmazza a lozartánt”).

HOGYAN MÉRJEN KI ÉS ADJON BE EGY ADAG BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓT

Használat előtt mindig alaposan rázza fel a COZAAR belsőleges szuszpenziót!

1. Használat előtt alaposan rázza fel a tartályt.
2. Teljesen nyomja le a fecskendő dugattyúját.
3. Helyezze a fecskendőt a tartályon lévő csatlakozóra, amíg az szorosan nem illeszkedik.
4. Fordítsa fejjel lefelé az egész szerelékét, az összeszerelt fecskendővel, csatlakozóval és tartállyal.
5. Húzza ki a dugattyút, hogy a gyógyszer a fecskendőbe jusson.
6. Az egészet fordítsa vissza függőleges helyzetbe.
7. Távolítsa el a fecskendőt és vegye be a gyógyszert.
8. Helyezze vissza a csavaros kupakot a tartályra.



Ha az előírtnál több COZAAR-t vett be

Ha véletlenül túl sok COZAAR belsőleges szuszpenziót vett be, sürgősen keresse fel kezelőorvosát. A túladagolás vérnyomásesést, szívdobogás-érzést és valószínűleg lassú pulzust okoz.

Ha elfelejtette bevenni a COZAAR-t

Amennyiben kihagy egy adagot, csak folytassa a kezelést az előírtak szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha a készítménnyel kapcsolatosan további kérdései vannak, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a COZAAR is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi tünetek közül bármelyiket tapasztalja, hagyja abba a lozartán szedését, és azonnal tájékoztassa orvosát vagy menjen be a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára:

Súlyos allergiás reakciók jelentkezése (kiütések, arc-, ajak-, torok- és/vagy nyelvduzzanat, amelyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak).

Ez egy súlyos, de ritka mellékhatás, amely 10 000-ből több mint 1, de 1000-ből kevesebb, mint 1 beteget érint. Sürgős orvosi beavatkozásra vagy kórházi ellátásra lehet szüksége.

A gyógyszer mellékhatások csoportosítása a következő:

Nagyon gyakori:	10-ből több mint 1 beteget érint
Gyakori:	100-ból legalább 1, de legfeljebb 10 beteget érint
Nem gyakori	1000-ből legalább 1, de legfeljebb 10 beteget érint
Ritka:	10 000-ből legalább 1, de legfeljebb 10 beteget érint
Nagyon ritka:	10 000-ből kevesebb, mint 1 beteget érint
Nem ismert	(a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A COZAAR alkalmazása mellett az alábbi mellékhatásokat jelentették:

Gyakori:

- szédülés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- fáradtság
- túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia)
- túl magas káliumszint a vérben (hiperkalémia)

Nem gyakori

- aluszékonyság
- fejfájás
- alvászavarok
- felgyorsult szívritmus érzete (palpitáció)
- súlyos mellkasi fájdalom (angina pektorisz)
- alacsony vérnyomás (főként a vérerek nagyfokú vízvesztését követően, pl.: súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél vagy magas dózisu vízhatóval történő kezelés ideje alatt)
- dózisfüggő ortosztatikus hatások, mint pl.: fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felálláskor fellépő vérnyomáscsökkenés
- légszomj (diszpnoé)
- hasi fájdalom
- székrekedés
- hasmenés
- hányinger
- hányás
- csalánkiütés
- viszketés (pruritusz)
- kiütések
- lokalizált duzzanat (ödéma)

Ritka:

- a vérerek gyulladása (vaszkulitisz, beleértve a Henoch–Schönlein purpurát)
- érzéketlenség vagy zsibbadás érzete (parestézia)
- ájulás
- nagyon gyors és szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció), agyi katasztrófa (sztrók)
- májgyulladás (hepatitisz)
- emelkedett vér alanin-aminotranszferáz (ALT) szintek, mely a kezelés abbahagyásakor általában visszaáll az eredeti értékre

Nem ismert:

- a vörösvértestek csökkent száma (vérszegénység)
- a vérlemezkek csökkent száma
- migrén
- köhögés
- májfunkciós rendellenességek
- izom- és ízületi fájdalom
- megváltozott vesefunkció (a kezelés abbahagyásakor visszafordítható), beleértve a veseelégtelenséget
- influenza-szerű tünetek
- emelkedett vér-karbamid-szint
- emelkedett szérum kreatinin- és szérum-kálium-szint szívelégtelenségben szenvedő betegeknél
- hátfájás és húgyúti fertőzés

A mellékhatások a gyermekeknél hasonlóak voltak a felnőtteknél tapasztaltakéhoz.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

5. HOGYAN KELL A COZAAR-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a COZAAR-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Feloldás után a szuszpenzió hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó, legfeljebb 4 hétig.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgőssé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a COZAAR

A készítmény hatóanyaga a lozartán-kálium.

Minden tasak 500 mg lozartán-kálium port tartalmaz. Az orvos vagy egészségügyi szakember/gyógyszerész minden tasakot 200 ml oldószerrel keveri össze, hogy szuszpenzió keletkezzen. A szuszpenzió 2,5 mg lozartán-káliumot tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők:

Por

Mikrokristályos cellulóz (E 460), laktóz-monohidrát, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, magnézium-sztearát (E 572), hidroxipropilcellulóz (E 463), hipromellóz (E 464) és titán-dioxid (E171)

Oldószer

Mikrokristályos cellulóz (E460), nátrium-karboximetilcellulóz, vízmentes citromsav, tisztított víz, xantán gumi (E415), metil-hidroxibenzoát (E218), egybázisú nátrium-foszfát-monohidrát, kálium-szorbát, karragén kalcium-szulfát trinátrium-foszfát, citrusbogyó ízesítésű édesítő, glicerín, propil-hidroxibenzoát (E216), vízmentes nátrium-citrát, szorbit (E420) habzásgátló emulzió (tartalmaz: víz, polidimetil-sziloxán, C-14-18 mono- és digliceridek, polietilén-glükol-sztearát és polietilén-glikol).

Milyen a COZAAR készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A COZAAR por fehér, törtfehér por. Az oldószerben való feloldás után a COZAAR törtfehér folyadék.

A COZAAR por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz a következőket tartalmazó készletben van összezsomagolva:

- Egy darab, 500 mg lozartán-kálium mal egyenértékű port tartalmazó fóliatasak
- Egy darab 473 ml-es, oldószert tartalmazó tartály
- Egy darab 240 ml-es, gyermekbiztonsági zárral ellátott tartály a szuszpenzió keveréséhez
- Egy darab 10 ml-es fecskendő szájon át történő adagoláshoz
- Egy darab, a palack nyakába illeszthető csatlakozó feltét

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó:

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<A tagállam tölti ki>

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

COZAAR 2,5 mg/ml por és oldószer belsőleges szuszpenzióhoz

Ausztria, Belgium/Luxemburg, Bulgária, Ciprus, Németország, Dánia, Észtország, Görögország, Finnország, Franciaország, Magyarország, Írország, Olaszország, Litvánia, Lettország, Málta, Hollandia, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovénia, Spanyolország, Svédország, Egyesült Királyság, Izland, Norvégia

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma: {HH/ÉÉÉÉ}

[Lásd I. Melléklet - A tagállam tölti ki]

Vágja el a vonal mentén -----

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:**A lozartán-kálium belsőleges szuszpenzió elkészítése (200 ml, 2,5 mg/ml-es szuszpenzió):**

Öntsön 200 ml oldószert a rendelkezésre álló 240 ml-es borostyánsárga polietilén-tereftalát (PET) tartályba. A tasak kinyitása előtt óvatosan ütögesse meg a tasak oldalát, hogy az anyagot könnyebben lehessen átjuttatni. A tasak teljes tartalmát óvatosan öntse az oldószert tartalmazó PET tartályba, a tasak oldalát ütögetve, szükség esetén a tasakot kifordítva. Természetes, hogy kis mennyiségű pormaradék visszamarad a tasak belső felületére tapadva. A tasakot TILOS kiöblíteni. Helyezze a tartályra a kupakot és a tartalmát alaposan rázza fel, hogy eloszoljon. Feloldás után a lozartán szuszpenzió törtfehér folyadék. Vegye le a kupakot, helyezze fel a palack nyakába illeszthető csatlakozó feltétet és tegye vissza a kupakot. A szuszpenzió hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó, legfeljebb 4 hétig. Minden használat előtt rázza össze a szuszpenziót és azonnal rakja vissza a hűtőszekrénybe.

A szuszpenzió elkészítéséhez fel nem használt, felesleges oldószert semmisítse meg.

III. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELTÉTELEI

A referencia tagállam által koordinált illetékes nemzeti hatóságoknak biztosítaniuk kell, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja megfeleljen a következő feltételeknek:

A kérelmező kötelezettséget vállal, hogy a következő információkat értékelés céljából a referencia tagállam illetékes nemzeti hatóságának rendelkezésére bocsátja:

- Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) egy éven keresztül minden 6. hónapban benyújtja. Az év leteltét követően, a biztonságosságról szóló adatokról értékelés készül, majd döntés születik arról, hogy az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) időszaka meghosszabbítható-e. Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben (PSUR) a biztonságosságról szóló adatokat korcsoportok és alkalmazott gyógyszerformák (pl. tabletta vagy belsőleges szuszpenzió) szerint kell feltüntetni.
- Az utókövetést a CHMP értékelő jelentésében szereplő feltételeknek megfelelően kell elvégezni.