

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ(CI) FARMACEUTYCZNA(YCH), MOC(Y) PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA(DRÓG) PODANIA, WNIOSKODAWCA(Y), PODMIOT(Y)
ODPOWIEDZIALNY(E) POSIADAJĄCY(E) POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 100 mg - Filmdabletten	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 50 MG	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 100 mg	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 50 mg	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Bułgaria	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EODD 55 Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bułgaria	Cozaar	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Cypr	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holandia	COZAAR	50MG	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Cypr	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holandia	COZAAR	100MG	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Czechy	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Holandia	COZAAR 12,5mg	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Czechy	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Holandia	COZAAR 50mg	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Czechy	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Holandia	COZAAR 100mg	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Dania	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holandia	Cozaar	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Dania	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holandia	Cozaar	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Dania	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holandia	Cozaar	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Dania	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holandia	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	100mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	50mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holandia	Cozaar	12.5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holandia	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holandia	Cozaar	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Holandia	Cozaar	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Francja	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Francja	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Francja	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, Francja	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Niemcy	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Niemcy	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Niemcy	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Niemcy	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Niemcy	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Niemcy	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Niemcy	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Niemcy	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Niemcy	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Niemcy	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Niemcy	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Niemcy	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Niemcy	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Niemcy	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Niemcy	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Niemcy	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Niemcy	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Niemcy	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Grecja	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecja	COZAAR	12.5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Grecja	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecja	COZAAR	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Grecja	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecja	COZAAR	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Węgry	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Węgry	Cozaar	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Węgry	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Węgry	Cozaar	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Węgry	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Węgry	Cozaar	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Irlandia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Wielka Brytania	COZAAR 50 mg Film- 50 mg coated Tablets	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Irlandia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Wielka Brytania	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Irlandia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Wielka Brytania	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets	12.5mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Włochy	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Włochy	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Włochy	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Włochy	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Włochy	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Włochy	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Włochy	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Włochy	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Włochy	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Włochy	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Włochy	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Włochy	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Włochy	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Włochy	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Włochy	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Włochy	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Włochy	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Włochy	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Łotwa	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Łotwa	Cozaar 50 mg film-coated tablets	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Łotwa	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Łotwa	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Litwa	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litwa	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Litwa	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litwa	Cozaar (Losartan)	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Litwa	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litwa	Cozaar (Losartan)	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 50 MG	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Luksemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 100 mg	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Luksemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 50 mg	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Luksemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Luksemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Holandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar 50	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Holandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar 100	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Polska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polska	COZAAR	12.5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Polska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polska	COZAAR	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Polska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polska	COZAAR	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Portugalia	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	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Portugalia	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	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Portugalia	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	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Portugalia	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	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Portugalia	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Portugalia	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalia	LORTAAN	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Portugalia	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalia	LORTAAN 100mg	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Rumunia	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Rumunia	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Słowacja	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Holandia	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Słowacja	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Holandia	COZAAR 50 mg	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Słowacja	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Holandia	COZAAR 100 mg	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Słowenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Słowenia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Słowenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Słowenia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Słowenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Słowenia	Cozaar 100 mg filmско obložene tablete	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Hiszpania	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Hiszpania	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Hiszpania	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Hiszpania	Cozaar 50 mg	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Hiszpania	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Hiszpania	Cozaar 100 mg	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Szwecja	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Wielka Brytania	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50MG	Tabletki powlekane	Podanie doustne

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> losartan potassium	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Wielka Brytania	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS	25MG	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Wielka Brytania	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Islandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Wielka Brytania	Cozaar	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Islandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Islandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Norwegia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar	12,5 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Norwegia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holandia	Cozaar	50 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne
Norwegia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 Holandia	Cozaar	100 mg	Tabletki powlekane	Podanie doustne

ANEKS II

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COZAAR i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej
[patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 500 mg losartanu potasowego. Po odtworzeniu, każdy ml zawiesiny zawiera 2,5 mg losartanu potasowego.

Jedna butelka odtworzonej zawiesiny (200 ml) zawiera 500 mg losartanu potasowego.

Substancje pomocnicze:

Każdy ml zawiesiny zawiera 0,296 mg benzoesu hydroksymetylowego, 0,041 mg benzoesu hydroksylpropylowego, 50,6 mg sorbitolu oraz 1,275 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej.

Proszek biały do białawego.

Rozpuszczalnik jest mętnym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 6 – 16 lat.
- Leczenie chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę, jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Leczenie przewlekłej niewydolności serca (u pacjentów w wieku ≥ 60 lat), gdy leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) nie jest właściwe z powodu występowania niezgodności, zwłaszcza kaszlu lub przeciwwskazania. U pacjentów z niewydolnością serca, których stan został ustabilizowany podczas stosowania inhibitora ACE, nie należy zmieniać leczenia na losartan. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca u pacjentów powinna wynosić $\leq 40\%$, a ich stan powinien być ustabilizowany podczas leczenia przewlekłej niewydolności serca.
- Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG (patrz punkt 5.1 Badanie LIFE, Rasa).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca u większości pacjentów wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się w ciągu 3 do 6 tygodni od

rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki do 100 mg raz na dobę (rano). Losartan można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazydem).

Nadciśnienie tętnicze u dzieci

Stosowanie u dzieci i młodzieży (6 do 16 lat):

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania losartanu w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży w wieku 6-16 lat (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci z nadciśnieniem w wieku powyżej jednego miesiąca życia (patrz punkt 5.2).

U pacjentów o masie ciała (mc.) >20 kg do <50 kg zalecana dawka początkowa wynosi 0,7 mg/kg mc. raz na dobę (do dawki całkowitej wynoszącej 25 mg; w wyjątkowych przypadkach, jeśli wymagana jest dawka większa niż 25 mg, dawka maksymalna wynosi 50 mg). Dawkę należy dostosować zgodnie z uzyskaną zmianą wartości ciśnienia tętniczego krwi.

U pacjentów o masie ciała >50 kg zazwyczaj stosowana dawka wynosi 50 mg raz na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć maksymalnie do 100 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u dzieci dawek większych niż 1,4 mg/kg mc. (lub ponad 100 mg) na dobę.

Dla pacjentów, którzy potrafią połykać tabletki, ta postać farmaceutyczna jest również dostępna.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci w wieku poniżej 6 lat, z powodu niewystarczającej liczby danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności stosowania w tych grupach pacjentów.

Z powodu braku danych, nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi <30 ml/min/1,73 m² (patrz też punkt 4.4).

Również nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz też punkt 4.4).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia, alfa- lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną i innymi często stosowanymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Niewydolność serca

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 12,5 mg raz na dobę. Dawkę tę na ogół zwiększa się stopniowo w odstępach tygodniowych (tj. 12,5 mg na dobę, 25 mg na dobę, 50 mg na dobę), aż do osiągnięcia zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej, wynoszącej 50 mg raz na dobę, jeśli jest ona tolerowana przez pacjenta.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa losartanu wynosi 50 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej zmiany wartości ciśnienia tętniczego należy dodać hydrochlorotiazyd w małej dawce i (lub) zwiększyć dawkę losartanu do 100 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową:

W przypadku pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych) należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej wynoszącej 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów dializowanych:

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów dializowanych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego powodu losartan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym

Chociaż u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg, dostosowanie dawki u osób w wieku podeszłym nie jest zazwyczaj konieczne.

Podanie zawiesiny doustnej

Przed użyciem należy dobrze wstrząsnąć zamkniętą butelką zawierającą zawiesinę doustną losartanu. Tłok dozownika należy wcisnąć całkowicie w dół, w kierunku końcówki dozownika. Należy włożyć dozownik w łącznik znajdujący się na butelce z lekarstwem, aż do uzyskania szczelnego połączenia pomiędzy butelką i łącznikiem. Cały zestaw, złożony z dozownika przymocowanego do łącznika i butelki, należy obrócić dnem do góry. Pociągnąć tłok, aby wciągnąć produkt leczniczy do dozownika. Przywrócić cały zestaw do pionowej pozycji. Zdjąć dozownik i podać preparat. Na butelkę należy z powrotem nałożyć oryginalną nakrętkę.

W celu odtworzenia, patrz punkt 6.6.

Losartan może być podawany z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 4.4 i 6.1).
- 2. i 3. trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Laktacja (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Obrzęk naczynioruchowy. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) powinni być ściśle obserwowani (patrz punkt 4.8).

Niedociśnienie tętnicze i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) z niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki i po zwiększeniu dawki. Takie niedobory należy wyrównać przed podaniem losartanu lub zastosować mniejszą dawkę początkową (patrz punkt 4.2). Dotyczy to również dzieci w wieku 6 do 16 lat.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze współistniejącą cukrzycą lub bez cukrzycy, często występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, które wymagają wyrównania. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią częstość występowania hiperkaliemii była większa w grupie stosującej losartan w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). Dlatego też należy ściśle kontrolować stężenie potasu w osoczu oraz klirens kreatyniny, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca oraz klirens kreatyniny wynoszącym 30-50 ml/min.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania losartanu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz substytutów soli zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych, które wykazują znaczne zwiększenie stężenia losartanu w osoczu u pacjentów z marskością wątroby, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. Brak doświadczeń terapeutycznych w leczeniu losartanem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też nie wolno podawać losartanu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2). Nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W następstwie zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna obserwowano zaburzenia czynności nerek z niewydolnością nerek włącznie (szczególnie u pacjentów, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak osoby z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano również zwiększenie stężenia mocznika w krwi oraz kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki; te zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po odstawieniu leku. Losartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.

Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Z powodu braku danych, nie zaleca się stosowania losartanu u dzieci, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia losartanem należy regularnie kontrolować czynność nerek, ponieważ może się pogarszać. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy losartan podawany jest przy istniejących innych zaburzeniach (gorączka, odwodnienie) mogących wpływać na czynność nerek.

Wykazano, że jednoczesne stosowanie losartanu i inhibitorów ACE zaburzało czynność nerek. Dlatego jednoczesne ich stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń u pacjentów po niedawno przebytych przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające przez hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania losartanu.

Choroba niedokrwienna serca i zaburzenia naczyniowo-mózgowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub bez, istnieje - tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna - ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (często ostrej) niewydolności nerek.

Brak wystarczających doświadczeń terapeutycznych dotyczących stosowania losartanu u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień IV wg NYHA), jak również u pacjentów z niewydolnością serca i objawowymi, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca. Dlatego też losartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów. Leczenie skojarzone losartanem i beta-adrenolitykami należy stosować ostrożnie (patrz punkt 5.1).

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia losartanem podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie losartanem uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, losartan i inni antagoniści angiotensyny zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania małego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Nietolerancja sorbitolu/fruktozy

Rozpuszczalnik zawiera sorbitol. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Benzoesan hydroksymetylowy i benzoesan hydroksypropylowy

Mogą powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać hipotensyjne działanie losartanu. Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami powodującymi niedociśnienie jako działanie niepożądane (takie jak

trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna) może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Losartan jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P450 do czynnego metabolitu karboksykwasy. W badaniu klinicznym stwierdzono, że flukonazol (inhibitor CYP2C9) zmniejszał stężenie czynnego metabolitu o około 50%. Stwierdzono, że jednoczesne leczenie losartanem i ryfampicyną (induktor enzymów metabolizujących) powoduje 40% zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi. Kliniczne znaczenie tego działania nie jest znane. Nie odnotowano różnicy stężenia podczas jednoczesnego stosowania fluwastatyny (słaby inhibitor CYP2C9).

Podobnie jak w przypadku innych leków, które blokują angiotensynę II lub jej działanie, podczas jednoczesnego przyjmowania innych leków, które zatrzymują potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas: amiloridu, triamterenu, spironolaktonu) lub leków mogących zwiększać stężenie potasu (np. heparyny), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Nie zaleca się tego typu leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania litu oraz inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz objawy jego toksyczności. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano podobne zaburzenia w odniesieniu do antagonistów receptora angiotensyny II. Stosując jednocześnie lit i losartan należy zachować ostrożność. Jeżeli przyjmowanie obu leków jest konieczne, zalecane jest kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi podczas trwania leczenia skojarzonego.

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (tj. selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych oraz niselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II lub leków moczopędnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Takie leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz okresowo w późniejszym czasie.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania losartanu podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie losartanu jest przeciwwskazane podczas 2. i 3. trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych dotyczących ryzyka w odniesieniu do inhibitorów receptora angiotensyny II (ang. AIIRAs), podobne ryzyko może być związane z tą grupą leków. U pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie losartanem uważane jest za niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie losartanu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na losartan podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3). W przypadku wystąpienia narażenia na losartan od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki.

Należy ściśle obserwować noworodki, których matki stosowały losartan, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego.

Laktacja

Nie wiadomo, czy losartan przenika do mleka kobiecego. Jednakże losartan przenika do mleka karmiących samic szczura. Ponieważ możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych u niemowląt, losartan jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, należy pamiętać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub senności w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki.

4.8 Działania niepożądane

Losartan został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- W kontrolowanych badaniach klinicznych, z udziałem około 3300 pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i starszych, dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego
- W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca
- W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem około 3900 pacjentów w wieku 20 lat i starszych z niewydolnością serca
- W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 1513 pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem
- W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 177 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym

W tych badaniach klinicznych, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nadciśnienie tętnicze

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem około 3300 pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i starszych z zastosowaniem losartanu, dotyczących pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Niezbyst często: senność, ból głowy, zaburzenia snu

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca, dusznica bolesna

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: objawowe niedociśnienie tętnicze (zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub stosujących duże dawki leków moczopędnych), objawy ortostatyczne zależne od dawki, wysypka.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: ból brzucha, zaparcie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie, obrzęk

Badania diagnostyczne:

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że istotne kliniczne zmiany wyników standardowych badań laboratoryjnych rzadko były związane ze stosowaniem losartanu. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) występowało rzadko i zazwyczaj ustępowało po zakończeniu leczenia. Hiperkaliemię (stężenie potasu w surowicy krwi $>5,5$ mmol/l) obserwowano u 1,5 % pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących nadciśnienia.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 9193 pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie/zmęczenie

Przewlekła niewydolność serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem około 3900 pacjentów w wieku 20 lat i starszych z niewydolnością serca zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy

Rzadko: parestezje

Zaburzenia serca:

Rzadko: omdlenie, migotanie przedsionków, incydent naczyniowo-mózgowy

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: niedociśnienie w tym niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: biegunka, nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: osłabienie/zmęczenie

Badania diagnostyczne:

Niezbyt często: zgłaszano zwiększenie stężenia mocznika we krwi, kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi.

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 1513 pacjentów w wieku 31 lat i starszych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem (badanie RENAAL, patrz punkt 5.1) najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem losartanu były następujące:

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: osłabienie/zmęczenie

Badania diagnostyczne:

Często: hipoglikemia, hiperkaliemia

Następujące działania niepożądane występowały częściej u pacjentów otrzymujących losartan niż placebo:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nie znana: niedokrwistość

Zaburzenia serca:

Nie znana: omdlenie, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe:

Nie znana: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nie znana: biegunka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Nie znana: ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nie znana: zakażenia dróg moczowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Nie znana: objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne:

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, hiperkaliemię $>5,5$ mEq/l obserwowano u 9,9% pacjentów leczonych losartanem i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo.

Doświadczenie po wprowadzeniu do sprzedaży

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do sprzedaży zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Nie znana: niedokrwistość, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: nadwrażliwość: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka; u niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował w przeszłości w związku ze stosowaniem innych leków, w tym inhibitorów ACE; zapalenie naczyń krwionośnych, w tym płamica Schoenleina-Henocha.

Zaburzenia układu nerwowego:

Nie znana: migrena

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Nie znana: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nie znana: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby

Nie znana: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nie znana: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Nie znana: ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

W następstwie hamowania aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowano zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek u pacjentów z grupy ryzyka; te zmiany czynności nerek mogą być odwracalne po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)

Dzieci

Profil działań niepożądanych u dzieci wydaje się być podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Dane dotyczące tej grupy wiekowej są ograniczone.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Nie obserwowano przypadków przedawkowania. Najbardziej prawdopodobnymi objawami, zależnymi od stopnia przedawkowania są: niedociśnienie tętnicze, tachykardia, możliwa jest bradykardia.

Leczenie zatrucia

Postępowanie zależy od czasu przyjęcia leku oraz rodzaju i nasilenia objawów. Najważniejsza jest stabilizacja układu krążenia. Po przyjęciu doustnym, wskazane jest podanie wystarczającej dawki węgla aktywowanego. Następnie należy ściśle kontrolować parametry życiowe pacjenta i w razie konieczności je wyrównać.

Ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II, kod ATC: C09CA01

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Losartan jest syntetycznym, stosowanym doustnie antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Angiotensyna II, lek o silnym działaniu zwężającym naczynia krwionośne jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II wiąże się z receptorami AT₁ występującymi w wielu tkankach (np. mięśniach gładkich naczyń, nadnerczach, nerkach i sercu) i wywołuje wiele istotnych działań biologicznych, w tym zwężanie naczyń i uwalnianie aldosteronu. Angiotensyna II pobudza także proliferację komórek mięśni gładkich.

Losartan selektywnie blokuje receptor AT₁. Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy E 3174, blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologiczne działania angiotensyny II, niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy.

Losartan nie pobudza ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w procesach regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasilają się działania niepożądane związane z działaniem bradykininy.

Podczas podawania losartanu usunięcie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II i wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA). Zwiększenie aktywności reninowej osocza prowadzi do zwiększenia stężenia angiotensyny II w osoczu. Jednak pomimo tego zwiększenia działanie przeciwnadciśnieniowe i zmniejszone stężenie aldosteronu w osoczu utrzymują się, co świadczy o skutecznym zablokowaniu receptorów angiotensyny II. Po zakończeniu leczenia losartanem wartości PRA i stężenie angiotensyny II wracają w ciągu trzech dni do wartości początkowych.

Zarówno losartan jak i jego główny czynny metabolit, wykazują znacznie większe powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Czynny metabolit jest 10 do 40 razy bardziej skuteczny niż losartan przy porównaniu takiej samej masy obu substancji.

Badania dotyczące nadciśnienia tętniczego

W kontrolowanych badaniach klinicznych podanie losartanu raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym powodowało statystycznie istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Porównanie ciśnienia tętniczego mierzonego 24 godziny po podaniu leku z ciśnieniem mierzonym od 5 do 6 godzin po jego przyjęciu wykazało, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego utrzymuje się przez 24 godziny; naturalny rytm dobowy był zachowany. Zmniejszenie ciśnienia krwi pod koniec przerwy między dawkami stanowiło około 70 do 80% zmniejszenia ciśnienia stwierdzanego po 5 do 6 godzinach od przyjęcia dawki.

Odstawienie losartanu u pacjentów z nadciśnieniem nie powodowało nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi (brak efektu „z odbicia”). Pomimo znaczącego obniżenia ciśnienia krwi, podawanie losartanu nie miało istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca.

Losartan jest równie skuteczny u mężczyzn jak i u kobiet oraz u pacjentów młodszych (w wieku poniżej 65 lat) i w wieku podeszłym z nadciśnieniem.

Badanie LIFE

Badanie o nazwie LIFE (ang. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) było badaniem z randomizacją, z zastosowaniem potrójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, w którym

uczestniczyło 9193 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 55 do 80 lat i potwierdzonym w EKG przerostem lewej komory serca. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej raz na dobę losartan w dawce 50 mg lub do grupy stosującej raz na dobę atenolol w dawce 50 mg. Jeśli nie uzyskano docelowej wartości ciśnienia krwi ($<140/90$ mmHg), najpierw dodawano hydrochlorotiazyd (12,5 mg), a następnie, w razie potrzeby, zwiększano dawkę losartanu lub atenololu do 100 mg raz na dobę. W razie konieczności, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi, do schematu leczenia dodawano inne leki przeciwnadciśnieniowe, z wyjątkiem inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II czy beta-adrenolityków.

Średni okres obserwacji wynosił 4,8 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony i obejmował zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, oceniane jako zmniejszenie łącznej częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów mięśnia sercowego. Ciśnienie krwi zmniejszyło się znacząco do podobnych wartości w obu grupach. Leczenie losartanem doprowadziło do 13% zmniejszenia ryzyka ($p=0,021$, 95% przedział ufności 0,77-0,98) w porównaniu z atenololem wśród pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy złożony punkt końcowy. Było to głównie wynikiem zmniejszenia częstości występowania udaru mózgu. Leczenie losartanem zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 25% w porównaniu z atenololem ($p=0,001$, 95% przedział ufności 0,63-0,89). Częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego w leczonych grupach nie różniły się znacząco.

Rasa

W badaniu LIFE stwierdzono, że pacjenci rasy czarnej leczeni losartanem są bardziej narażeni na osiągnięcie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, tj. na wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego (np. zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych), a zwłaszcza na wystąpienie udaru mózgu niż pacjenci rasy czarnej leczeni atenololem. Dlatego wyniki badania LIFE dotyczące zachorowalności/śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie leczenia losartanem, w porównaniu do leczenia atenololem nie dotyczą pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca.

Badanie RENAAL

Badanie o nazwie RENAAL (ang. Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) było kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym na całym świecie z udziałem 1513 pacjentów z cukrzycą typu 2 i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez. 751 pacjentów leczonych było losartanem.

Celem badania było wykazanie ochronnego działania losartanu potasu na nerki, wykraczającego poza i ponad korzyści wynikające ze zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. Pacjenci z białkomoczem, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,3-3,0 mg/dl, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej losartan w dawce 50 mg raz na dobę, dostosowywanej w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego lub do grupy otrzymującej placebo i mogli także stosować konwencjonalne leki przeciwnadciśnieniowe z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Badaczy poinstruowano, aby zwiększali stopniowo dawkę leku, do dawki 100 mg raz na dobę, w zależności od potrzeb; 72% pacjentów przyjmowało dawkę 100 mg raz na dobę przez dłuższą część okresu stosowania badanego leku. Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki moczopędne, leki blokujące kanały wapniowe, alfa- lub beta-adrenolityki i leki działające ośrodkowo) mogły być w obydwu grupach dodawane w razie potrzeby. Pacjenci byli obserwowani przez około 4,6 roku (średnio przez 3,4 roku).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania był złożonym punktem końcowym i obejmował podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, schyłkową niewydolność nerek (konieczność dializoterapii lub przeszczepu) lub zgon.

Wyniki wykazały, że leczenie losartanem (327 przypadków) w porównaniu z placebo (359 przypadków) wiązało się z 16,1% zmniejszeniem ryzyka ($p=0,022$) wystąpienia

pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Jeśli chodzi o wymienione poniżej indywidualne i połączone składowe pierwszorzędowego punktu końcowego, wyniki wykazały także istotne zmniejszenie ryzyka w grupie leczonej losartanem: zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 25,3% ($p=0,006$); zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 28,6% ($p=0,002$), zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 19,9% ($p=0,009$), zmniejszenie ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 21,0% ($p=0,010$).

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy dwiema leczonymi grupami pod względem częstości zgonów ze wszystkich przyczyn. W badaniu tym losartan był na ogół dobrze tolerowany, o czym świadczy zbliżona częstość występowania przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z grupą placebo.

Badania ELITE I i ELITE II

W badaniu ELITE, trwającym 48 tygodni, przeprowadzonym w grupie 722 pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA) nie zaobserwowano różnicy w pierwszorzędowym punkcie końcowym, jakim były utrzymujące się zaburzenia czynności nerek, w grupie pacjentów leczonych losartanem i w grupie leczonych kaptoprylem. Zaobserwowane podczas badania ELITE mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych losartanem w porównaniu z kaptoprylem nie zostało potwierdzone w badaniu ELITE II, opisanym poniżej.

W badaniu ELITE losartan w dawce 50 mg raz na dobę (dawka początkowa 12,5 mg stopniowo zwiększana do 25 mg, potem 50 mg raz na dobę) porównywano z kaptoprylem w dawce 50 mg trzy razy na dobę (dawka początkowa 12,5 mg stopniowo zwiększana do 25 mg i potem 50 mg trzy razy na dobę). Pierwszorzędowym punktem końcowym tego prospektywnego badania była śmiertelność całkowita.

W tym badaniu 3152 pacjentów z niewydolnością serca (stopień II-IV wg NYHA) było obserwowanych przez prawie dwa lata (mediana: 1,5 roku) w celu ustalenia, czy losartan w większym stopniu wpływa na zmniejszenie śmiertelności całkowitej niż kaptopryl. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie wykazał statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy losartanem i kaptoprylem w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej.

W obu badaniach klinicznych z grupa kontrolną otrzymującą lek porównawczy (nie placebo) z udziałem pacjentów z niewydolnością serca losartan był lepiej tolerowany niż kaptopryl, co oceniono na podstawie znacznie mniejszej częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz znacznie mniejszej częstości występowania kaszlu.

Zwiększoną śmiertelność obserwowano w badaniu ELITE II w małych podgrupach (22% wszystkich pacjentów z niewydolnością serca) przyjmujących beta-adrenolityki na początku badania.

Nadciśnienie u dzieci

W badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 177 dzieci z nadciśnieniem, w wieku 6 do 16 lat, z masą ciała >20 kg i szybkością przesączania kłębkowego >30 ml/min/1,73m² ustalono działanie przeciwnadciśnieniowe losartanu. Pacjenci o masie ciała >20 kg do <50 kg otrzymywali 2,5; 25 lub 50 mg losartanu na dobę, a pacjenci o masie ciała >50 kg otrzymywali 5, 50 lub 100 mg losartanu na dobę. Pod koniec trzeciego tygodnia losartan podawany jeden raz na dobę zmniejszył ciśnienie krwi w zależności od dawki.

Generalnie występowała reakcja na dawkę. Związek z reakcją na dawkę stał się bardzo oczywisty w grupie przyjmującej małą dawkę w porównaniu z grupą przyjmującą średnią dawkę (okres I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), lecz był słabszy gdy porównywano grupę przyjmującą średnią dawkę z grupą przyjmującą dużą dawkę (okres I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Najniższe dawki, których dotyczyło badanie, 2,5 mg i 5 mg, odpowiadające średniej dobowej dawce 0,07 mg/kg nie wykazały jednakże zgodnej skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego.

Wyniki te potwierdzono podczas II okresu badania, kiedy po trzech tygodniach leczenia, losowo dobrani pacjenci kontynuowali stosowanie losartanu lub placebo. Wzrost różnicy ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z placebo był największy w grupie przyjmującej średnią dawkę (6,70 mmHg średnia dawka vs. 5,38 mmHg duża dawka). Wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi był taki sam zarówno u pacjentów otrzymujących placebo jak i u tych, w dalszym ciągu stosujących losartan w najniższej dawce, w każdej grupie, sugerując tym samym, że najmniejsza dawka stosowana w każdej grupie nie miała znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego.

Nie zbadano długoterminowego wpływu losartanu na wzrost, okres dojrzewania i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowej skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego losartanem w dzieciństwie w odniesieniu do zmniejszania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i umieralności.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek złożenia wyników badań przeprowadzonych z <COZAAR i nazwy produktów związanych – Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczepku krajowym> w jednym lub wielu podzbiorach populacji dziecięcej, w nadciśnieniu, białkomoczu. Patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym losartan jest dobrze wchłaniany i podlega efektowi pierwszego przejścia, z utworzeniem czynnego metabolitu, kwas karboksylowego i innych nieczynnych metabolitów. Dostępność biologiczna losartanu podawanego w tabletkach wynosi około 33%. Średnie stężenia maksymalne losartanu i jego czynnego metabolitu występują odpowiednio po 1 godzinie i po 3 do 4 godzin.

Dystrybucja

Zarówno losartan, jak i jego czynny metabolit są w $\geq 99\%$ związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Całkowita objętość dystrybucji losartanu wynosi 34 litry.

Metabolizm

Około 14% dawki losartanu podanej dożylnie lub doustnie jest przekształcane w czynny metabolit. Po doustnym lub dożylnym podaniu losartanu potasu znakowanego węglem ^{14}C , aktywność promieniotwórcza w osoczu była związana głównie z losartanem i jego czynnym metabolitem. U około jednego procenta badanych stwierdzono minimalne przekształcenie losartanu w czynny metabolit.

Oprócz czynnego metabolitu powstają metabolity nieczynne.

Wydalenie

Klirensy z osocza losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio około 600 ml/min i 50 ml/min. Klirensy nerkowe losartanu i jego czynnego metabolitu wynoszą odpowiednio 74 ml/min i 26 ml/min. Po podaniu doustnym losartanu około 4% dawki jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej, a około 6% dawki jest wydalone w moczu w postaci czynnego metabolitu. Farmakokinetyka losartanu i jego czynnego metabolitu jest liniowa do dawki doustnej 200 mg.

Po podaniu doustnym stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu zmniejszają się w sposób wielowykładniczy, a ich okresy półtrwania wynoszą odpowiednio około 2 godzin i 6-9 godzin. Podczas podawania raz na dobę dawki do 100 mg nie stwierdza się istotnej kumulacji w osoczu ani losartanu, ani jego czynnego metabolitu.

W procesie eliminacji losartanu i jego metabolitów mają znaczenie zarówno wydalanie z żółcią, jak i z moczem. Po doustnym / dożylnym podaniu losartanu znakowanego węglem ^{14}C około 35% / 43% aktywności promieniotwórczej wykrywa się w moczu, 58% / 50% w kale.

Charakterystyka farmakokinetyczna leku w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różniło się zasadniczo od stężenia u młodych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U kobiet z nadciśnieniem tętniczym stężenie losartanu w osoczu krwi było do dwóch razy większe niż u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, podczas gdy stężenie czynnego metabolitu w osoczu krwi nie różniło się u kobiet i mężczyzn.

Po podaniu doustnym pacjentom z łagodną lub umiarkowaną poalkoholową marskością wątroby, stężenia losartanu i jego czynnego metabolitu w osoczu krwi były odpowiednio 5 i 1,7 razy większe niż u młodych ochotników płci męskiej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Stężenia losartanu w osoczu krwi nie zmieniają się u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 10 ml/minutę. W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, wartość AUC dla losartanu jest około dwa razy większa u pacjentów hemodializowanych.

Stężenia czynnego metabolitu w osoczu krwi nie zmieniają się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u osób hemodializowanych.

Losartanu ani jego czynnego metabolitu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

Farmakokinetyka u dzieci

Przeprowadzono badania dotyczące farmakokinetyki losartanu, w których uczestniczyło 50 dzieci z nadciśnieniem, w wieku > 1 miesiąca do < 16 lat, przyjmujących losartan doustnie w dawce wynoszącej około 0,54 do 0,77 mg/kg (średnie dawki).

Uzyskane wyniki wskazują, że losartan przekształcany jest do czynnego metabolitu we wszystkich grupach wiekowych.

Wyniki wskazują, że parametry farmakokinetyczne losartanu po podaniu doustnym jest z grubsza podobna u niemowląt i dzieci uczących się chodzić, dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym oraz u młodzieży. Parametry farmakokinetyczne metabolitu różniły się w znacznym stopniu w grupach wiekowych. Różnice te były statystycznie istotne przy porównaniu dzieci w wieku przedszkolnym z młodzieżą. Ekspozycja u niemowląt/dzieci uczących się chodzić była względnie duża.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z ogólnych badań farmakologicznych, badań genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych stwierdzono, że podawanie losartanu powodowało zmniejszenie wartości parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi oraz sporadycznie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zmniejszenie masy serca (bez zmian histologicznych) i zmiany w przewodzie pokarmowym (uszkodzenie błony śluzowej, owrzodzenie, nadżerki, krwawienia). Tak jak w przypadku innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna, losartan wykazuje szkodliwe działanie na płód w późniejszym okresie rozwoju, co jest przyczyną jego obumarcia lub malformacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

laktoza jednowodna

modyfikowana skrobia kukurydziana
magnezu stearynian (E 572)
hydroksypropyloceluloza (E 463)
hypromeloza (E 464)
tytanu dwutlenek (E171)

Rozpuszczalnik

celuloza mikrokrystaliczna
sodu karboksymetyloceluloza
kwas cytrynowy bezwodny
woda oczyszczona
guma ksantanowa (E415)
benzoesan hydroksymetylowy (E218)
sodu fosforan jednozasadowy jednowodny
potasu sorbinian (E202)
wapnia karagenanu siarczanu trójsodu fosforan
słodki smak jagodowo cytrusowy
gliceryna
benzoesan hydroksypropylowy (E216)
sodu cytrynian bezwodny
sodu sacharynian
sorbitol (E420) emulsja przeciwpienieniu (AF) (zawiera wodę, polidimetylosiloksan, C-14-18, jedno- i dwu-glicerydy, polietylenowy glikol stearynowy oraz polietylenowy glikol).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po odtworzeniu: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Zestaw: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przygotowaną zawiesinę przechowywać w lodówce w temperaturze 2-8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W zestawie zapakowane są następujące elementy:

- Pojedyncza saszetka z folii aluminiowej, wypełniona proszkiem, zawierająca 500 mg losartanu potasu. Saszetka, od zewnątrz do wewnątrz oraz warstwa styczności z produktem, składa się z następujących materiałów: PET/tusz/ spoiwo/folia/ spoiwo/PE.
- Biała butelka o objętości 473 ml, z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), z rozpuszczalnikiem.
- Bursztynowa butelka o objętości 240 ml, z polietylenu tereftalanowego (PET), z polipropylenowym zamknięciem, chroniącym przed dostępem dzieci, przeznaczona do przygotowania zawiesiny.
- Strzykawka do dawkowania doustnego, o objętości 10 ml, z polipropylenu, pakowana oddzielnie z łącznikiem, wykonanym z niskiej gęstości polietylenu, wciskany na szyjkę butelki (ang. push-in bottle neck adapter - PIBA), w torebce.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Po odtworzeniu w dostarczonym roztworze, zawiesina losartanu jest białym do białawym, płynem.

Odtworzenie zawiesiny doustnej preparatu COZAAR [zawiesina 2.5 mg/ml o objętości 200 ml]:
200 ml rozpuszczalnika należy przelać do dostarczonej bursztynowej butelki o objętości 240 ml, wykonanej z polietylenu tereftalanowego (PET). Przed otwarciem saszetki, należy delikatnie popukać saszetkę z jednej strony w celu ułatwienia przesunięcia materiału. Całkowitą zawartość saszetki starannie dodać do butelki (PET) zawierającej rozpuszczalnik, stukając saszetkę po jednej stronie i odwracając w razie konieczności. Jest czymś normalnym, że niewielka, szczątkowa ilość proszku przylegnie do wewnętrznej części saszetki. Saszetki NIE należy płukać. Należy nakrętkę umieścić na butelce i wymieszać dobrze zawartość w celu rozproszenia. Po odtworzeniu, zawiesina losartanu jest białawym płynem. Zdjąć nakrętkę, umieścić łącznik na butelce, wciskając na szyjkę butelki i ponownie zakręcić butelkę. Zawiesinę należy przechowywać w lodówce w temperaturze 2-8°C przez 4 tygodnie. Przed każdym użyciem zawiesinę należy wstrząsnąć i z powrotem szybko schować do lodówki.

Nie należy używać nadmiaru rozpuszczalnika do przygotowania zawiesiny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

<tel. >
<fax >
<www.>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

<{DD miesiąc RRRR}>
[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko kartonowe zestawu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COZAAR i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej
Losartan potasowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda saszetka proszku do sporządzania zawiesiny doustnej dostarcza 500 mg losartanu potasowego. Po odtworzeniu, każdy ml zawiesiny zawiera 2,5 mg losartanu potasowego.

Jedna butelka rozpuszczonej zawiesiny (200 ml) zawiera 500 mg losartanu potasowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Jeden ml zawiesiny zawiera 0,296 mg benzoesu hydroksymetylowego, 0,041 mg benzoesu hydroksylpropylowego, 50,6 mg sorbitolu oraz 1,275 mg laktozy.
W celu uzyskania więcej informacji, patrz Ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej.

Opakowanie zawiera:

- Jedną foliową saszetkę, wypełnioną proszkiem o zawartości 500 mg losartanu potasu
- Jedną butelkę o objętości 473 ml, z rozpuszczalnikiem
- Jedną butelkę o objętości 240 ml, do mieszania zawiesiny, z zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci
- Jedną strzykawkę do dawkowania doustnego, o objętości 10 ml
- Jeden łącznik do wciskania na butelkę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Zestaw: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Po odtworzeniu, płynną zawiesinę należy przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) przez 4 tygodnie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Seria

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Wyłącznie dla służby zdrowia: Instrukcje przygotowania losartanu potasu w postaci zawiesiny doustnej, patrz Ulotka dla pacjenta. Jest czymś normalnym, że niewielka, szczątkowa ilość proszku przylegnie do wewnętrznej części saszetki. Saszetki NIE należy płukać.

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA SASZETKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COZAAR i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg/ml proszek i rozpuszczalnik
do sporządzania zawiesiny doustnej
Losartan potasowy
Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Seria

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 500 mg losartanu potasowy

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ Z ROZPUSZCZALNIKIEM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

COZAAR i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg/ml proszek i rozpuszczalnik
do sporządzania zawiesiny doustnej
Losartan potasowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Jeden ml zawiesiny zawiera 0,296 mg benzoesu hydroksymetylowego, 0,041 mg benzoesu hydroksylpropylowego oraz 50,6 mg sorbitolu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Rozpuszczalnik 473 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Seria

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Do przygotowania wyłącznie przez personel medyczny lub służbę zdrowia. Instrukcje przygotowania leku COZAAR 2,5 mg/ml, zawiesina doustna, patrz Ulotka dla pacjenta.

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BURSZTYNOWĄ BUTELKĘ DO ZAWIESINY DOUSTNEJ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

COZAAR i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej
Losartan potasowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jeden ml zawiesiny zawiera 2,5 mg losartanu potasowy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Jeden ml zawiesiny zawiera 0,296 mg benzoesu hydroksymetylowego, 0,041 mg benzoesu hydroksylpropylowego, 50,6 mg sorbitolu oraz 1,275mg laktozy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna 200 ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Po odtworzeniu, płynną zawiesinę należy przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) przez 4 tygodnie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Seria

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

COZAAR i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Losartan potasowy

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek COZAAR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku COZAAR
3. Jak stosować lek COZAAR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek COZAAR
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK COZAAR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Losartan (COZAAR) należy do grupy leków określanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną w organizmie, która wiążąc się z receptorami w ścianach naczyń krwionośnych, powoduje ich zwężenie. Skutkuje to zwiększeniem ciśnienia krwi. Losartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i w związku z tym zmniejszenie ciśnienia krwi. Losartan spowalnia pogarszanie się czynności nerek u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

COZAAR stosowany jest

- w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia) u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 6 – 16 lat.
- w celu ochrony nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, z laboratoryjnie potwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek i białkomoczem $\geq 0,5$ g na dobę (stan, w którym mocz zawiera nieprawidłową ilość białka).
- w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, gdy leczenie pewnymi lekami, nazywanymi inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE, leki stosowane w celu zmniejszenia podwyższonego ciśnienia krwi) nie jest uważane przez lekarza za odpowiednie. W przypadku, gdy niewydolność serca została ustabilizowana za pomocą inhibitora ACE, nie należy zmieniać leku na losartan.
- u pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi i pogrubieniem ściany lewej komory serca, ponieważ wykazano, że COZAAR zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu („wskazanie LIFE”).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU COZAAR

Kiedy nie stosować:

- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na losartan lub którykolwiek z pozostałych składników leku,
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby,
- po 3. miesiącu ciąży (zaleca się unikania stosowania leku COZAAR we wczesnej ciąży – patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz też „Ciąża i karmienie piersią”).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek COZAAR

Ważne jest, aby poinformować lekarza przed zastosowaniem leku COZAAR:

- jeśli u pacjenta wystąpił kiedykolwiek obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) (patrz też punkt 4 “Możliwe działania niepożądane”),
- jeśli u pacjenta występują nasilone wymioty lub biegunka prowadzące do nadmiernej utraty płynów i (lub) soli z organizmu,
- jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wody wydalanej przez nerki) lub dietę z ograniczeniem soli prowadzącą do nadmiernej utraty płynów i soli z organizmu (patrz punkt 3 “Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów”),
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie lub zablokowanie naczyń krwionośnych prowadzących do nerek lub jeśli u pacjenta dokonano niedawno przeszczepienia nerki,
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 2 " Kiedy nie stosować leku COZAAR " i 3 “Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów”),
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca z zaburzeniami czynności nerek lub bez zaburzeń czynności nerek lub współistnieją, ciężkie, zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca. Niezbędna jest szczególna ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia β -adrenolitykami,
- jeśli u pacjenta występują schorzenia dotyczące zastawek serca lub mięśniom serca,
- jeśli u pacjenta występuje choroba niedokrwienna serca (spowodowana przez zmniejszony przepływ krwi w naczyniach krwionośnych serca) lub zaburzenia naczyniowo-mózgowe (spowodowane przez zmniejszenie krążenia krwi w mózgu),
- jeśli u pacjenta występuje pierwotny hiperaldosteronizm (zespół spowodowany zwiększonym wydzielaniem hormonu aldosteronu przez nadnercza, spowodowany nieprawidłowościami nadnerczy).

Stosowanie z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty lub lekach ziołowych oraz produktach pochodzenia naturalnego.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując następujące leki podczas leczenia lekiem COZAAR:

- inne leki zmniejszające ciśnienie krwi, ponieważ może dojść do dodatkowego obniżenia ciśnienia.
Ciśnienie tętnicze mogą również zmniejszać następujące leki/grupy leków: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, baklofen, amifostyna,
- leki zatrzymujące potas lub mogące zwiększać stężenie potasu w krwi (np. suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas lub leki oszczędzające potas, takie jak niektóre leki moczopędne [amiloryd, triamteren, spironolakton] lub heparyna),
- niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak indometacyna, w tym inhibitory COX-2 (leki zmniejszające stan zapalny oraz stosowane w celu łagodzenia bólu) ponieważ mogą osłabić działanie losartanu zmniejszające ciśnienie krwi.
W przypadku zaburzenia czynności nerek, jednoczesne stosowanie tych leków może prowadzić do pogorszenia czynności nerek.

Bez ścisłej kontroli lekarza nie należy stosować leków zawierających lit w skojarzeniu z losartanem. Mogą być konieczne szczególne środki ostrożności (np. badania krwi).

Stosowanie z jedzeniem i piciem

Cozaar może być stosowany niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować losartanu w pierwszych 12 tygodniach ciąży i nie wolno go stosować od 13. tygodnia ciąży, ponieważ stosowanie podczas ciąży może być szkodliwe dla dziecka.

W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia losartanem, należy natychmiast poinformować lekarza.

W przypadku planowania ciąży należy zmienić terapię na odpowiednie alternatywne leczenie.

Nie wolno stosować losartanu podczas karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania leku COZAAR u dzieci. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest mało prawdopodobne, aby lek COZAAR zaburzał tę zdolność. Jednakże, podobnie jak w przypadku wielu leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego, u niektórych osób losartan może powodować zawroty głowy lub senność. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub senności należy skonsultować się z lekarzem przed podjęciem takich czynności.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku COZAAR

COZAAR zawiera laktozę jednowodną i sorbitol. W przypadku nietolerancji niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

COZAAR zawiera także benzoesan hydroksymetylowy i benzoesan hydroksypropylowy, które mogą spowodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

3. JAK STOSOWAĆ LEK COZAAR

Lek COZAAR należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Lekarz określi odpowiednią dawkę leku COZAAR, w zależności od stanu pacjenta oraz przyjmowanych innych leków. Ważne jest, aby stosować lek COZAAR tak długo, jak zalecił lekarz, w celu utrzymania stałej kontroli ciśnienia krwi.

Dorośli pacjenci z wysokim ciśnieniem krwi

Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 50 mg losartanu (jedna tabletka leku COZAAR 50 mg) raz na dobę. Maksymalne działanie zmniejszające ciśnienie krwi powinno wystąpić 3 do 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia. U niektórych pacjentów dawka może być następnie zwiększona do 100 mg losartanu (dwie tabletki leku COZAAR 50 mg) raz na dobę.

W przypadku wrażenia, że działanie losartanu jest zbyt silne lub za słabe należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (6 do 16 lat)

U pacjentów o masie ciała wynoszącej od 20 do 50 kg, zalecana dawka początkowa wynosi 0,7 mg losartanu na kg masy ciała, raz na dobę (do 25 mg lub 10 ml leku COZAAR w postaci zawiesiny). Lekarz może zwiększyć dawkę, jeśli ciśnienie krwi nie jest kontrolowane.

Dorośli pacjenci z wysokim ciśnieniem krwi i cukrzycą typu 2

Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 50 mg losartanu (20 ml leku COZAAR w postaci zawiesiny) raz na dobę. Dawka może być następnie zwiększona do 100 mg losartanu (40 ml leku

COZAAR w postaci zawiesiny) raz na dobę, w zależności od uzyskanej zmiany wartości ciśnienia tętniczego.

Losartan można stosować jednocześnie z innymi lekami zmniejszającymi ciśnienie krwi (np. lekami moczopędnymi, antagonistami wapnia, alfa- lub beta-adrenolitykami oraz lekami działającymi ośrodkowo), a także z insuliną i innymi często stosowanymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi (np. pochodnymi sulfonilomocznika, glitazonami i inhibitorami glukozydazy).

Dorośli pacjenci z niewydolnością serca

Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 12,5 mg losartanu (5 ml leku COZAAR w postaci zawiesiny) raz na dobę. Dawka ta na ogół będzie stopniowo zwiększana w odstępach tygodniowych (tj. 12,5 mg na dobę podczas pierwszego tygodnia, 25 mg na dobę podczas drugiego tygodnia, 50 mg na dobę podczas trzeciego tygodnia), aż do osiągnięcia zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej, wynoszącej 50 mg (20 ml leku COZAAR w postaci zawiesiny) raz na dobę, w zależności od stanu pacjenta.

W leczeniu niewydolności serca losartan jest zazwyczaj stosowany z lekami moczopędnymi (leki zwiększające ilość wody wydalanej przez nerki) i (lub) glikozydami naparstnicy (leki zwiększające siłę skurczów serca i poprawiające jego pracę) i (lub) beta-adrenolitykami.

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów

Lekarz może zalecić mniejszą dawkę, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia u niektórych pacjentów, takich jak pacjenci stosujący leki moczopędne w dużych dawkach, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub pacjenci w wieku powyżej 75 lat. Nie należy stosować losartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt "Kiedy nie stosować losartanu").

JAK NALEŻY ODMIERZYĆ I PODAĆ DAWKĘ ZAWIESINY DOUSTNEJ

Przed użyciem zawsze należy dobrze wstrząsnąć lek COZAAR w postaci zawiesiny doustnej!

1. Butelkę dobrze wstrząsnąć przed użyciem.
2. Tłok strzykawki należy wcisnąć całkowicie w dół.
3. Włożyć strzykawkę w łącznik znajdujący się na butelce z lekarstwem, aż do uzyskania szczelnego połączenia.
4. Cały zestaw, złożony ze strzykawki przymocowanej do łącznika i butelki, należy obrócić dnem do góry.
5. Pociągnąć tłok, aby wciągnąć lekarstwo do strzykawki.
6. Obrócić całość do pionowej pozycji.
7. Zdjąć strzykawkę i podać lek.
8. Na butelkę nałożyć nakrętkę.



Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku COZAAR

W przypadku omyłkowego przyjęcia zbyt dużej ilości leku COZAAR w postaci zawiesiny doustnej należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Objawy przedawkowania to: niskie ciśnienie tętnicze, przyspieszona czynność serca, ewentualnie zwolniona czynność serca.

Pominięcie zastosowania leku COZAAR

W przypadku pominięcia dawki, należy następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku wątpliwości dotyczących stosowania tego leku, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek COZAAR może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie losartanu i natychmiast skonsultować się z lekarzem lub udać się do oddziału ratunkowego najbliższego szpitala:

Ciężkie reakcje alergiczne (wysypka, świąd, obrzęk twarzy, warg, ust lub gardła, który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu).

Jest to ciężkie, lecz rzadko występujące działanie niepożądane, pojawiające się u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów, lecz u mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Może być konieczna natychmiastowa pomoc medyczna lub hospitalizacja.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco:

Bardzo często:	u więcej niż 1 na 10 pacjentów
Często:	u więcej niż 1 na 100, ale mniej niż 1 na 10 pacjentów
Niezbyt często:	u więcej niż 1 na 1 000, ale mniej niż 1 na 100 pacjentów
Rzadko:	u więcej niż 1 na 10 000, ale mniej niż 1 na 1 000 pacjentów
Bardzo rzadko:	u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
Nie znana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Następujące działania niepożądane zgłaszano dla leku COZAAR:

Często:

- zawroty głowy,
- niskie ciśnienie tętnicze,
- osłabienie,
- zmęczenie,
- zbyt małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia),
- zbyt duże stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia).

Niezbyt często:

- senność,
- ból głowy,
- zaburzenia snu,
- uczucie przyspieszonej czynności serca (kołatanie serca),
- silny ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa),

- niskie ciśnienie tetnicze (zwłaszcza po nadmiernej utracie wody z organizmu np. u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych),
- zależne od dawki objawy ortostatyczne, takie jak zmniejszenie ciśnienia krwi występujące podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej,
- skrócenie oddechu (duszność),
- ból brzucha,
- zaparcie,
- biegunka,
- nudności,
- wymioty,
- pokrzywka,
- swędzenie (świąd),
- wysypka,
- miejscowe obrzęki.

Rzadko:

- zapalenie naczyń krwionośnych (w tym plamica Schoenleina-Henocha),
- uczucie drętwienia lub mrowienia (parestezje),
- omdlenie,
- bardzo szybka i nieregularna czynność serca (migotanie przedsionków), udar mózgu,
- zapalenie wątroby,
- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) we krwi, zwykle ustępująca po zaprzestaniu leczenia.

Nie znana:

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość),
- zmniejszona liczba płytek krwi,
- migrena,
- kaszel,
- zaburzenia czynności wątroby,
- ból mięśni i stawów,
- zmiany w czynności nerek (mogą być odwracalne po zaprzestaniu leczenia), w tym niewydolność nerek,
- objawy grypopodobne,
- zwiększenie stężenia mocznika we krwi,
- zwiększenie stężenia kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi u pacjentów z niewydolnością serca,
- ból pleców oraz zakażenia dróg moczowych.

Działania niepożądane występujące u dzieci są podobne do opisywanych u osób dorosłych.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK COZAAR

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku COZAAR po upływie terminu ważności EXP zamieszczonego na pudełku kartonowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Po odtworzeniu, płynną zawiesinę należy przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) przez 4 tygodnie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek COZAAR

Substancją czynną leku jest losartan potasowy.

Każda saszетка zawiera 500 mg losartanu potasowego. Personel medyczny /farmaceuta zmieszają każdą torebkę z 200 ml rozpuszczalnika, w celu odtworzenia zawiesiny. Jeden ml zawiesiny zawiera 2,5 mg losartanu potasowego.

Inne składniki leku to:

Proszek

Celuloza mikrokrystaliczna (E460), laktoza jednowodna, modyfikowana skrobia kukurydziana, magnezu stearynian (E572), hydroksypropyloceluloza (E463), hypromeloza (E464) i tytanu dwutlenek (E171).

Rozpuszczalnik

Celuloza mikrokrystaliczna (E460), sodu karboksymetyloceluloza, kwas cytrynowy bezwodny, woda oczyszczona, guma ksantanowa (E415), benzoesan hydroksymetylowy (E218), sodu fosforan jednozasadowy jednowodny, potasu sorbinian (E202), wapnia karagenanu siarczanu trójsodu fosforan słodki smak jagód cytrusowych, gliceryna, benzoesan hydroksypropylowy (E216), sodu cytrynian bezwodny, sodu sacharynian, sorbitol (E420) emulsja przeciwpianienia (AF) (zawiera wodę, polidimetylosiloksan, C-14-18, jedno- i dwu-glicerydy, polietylenowy glikol stearynowy oraz polietylenowy glikol).

Jak wygląda lek COZAAR i co zawiera opakowanie

Proszek COZAAR jest proszkiem o zabarwieniu białym do białawego. Po odtworzeniu w rozpuszczalniku COZAAR jest białawym płynem.

COZAAR proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej pakowany jest w zestawie zawierającym:

- Jedną foliową saszetkę, wypełnioną proszkiem o zawartości 500 mg losartanu potasu
- Jedną butelkę o objętości 473 ml, z rozpuszczalnikiem
- Jedną butelkę o objętości 240 ml, do mieszania zawiesiny, z zamknięciem chroniącym przed dostępem dzieci
- Jedną strzykawkę do dawkowania doustnego, o objętości 10 ml
- Jeden łącznik do wciskania na butelkę

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy dopuszczony jest do obrotu w państwach członkowskich EOG pod następującymi nazwami:

COZAAR 2,5 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej

Austria, Belgia/Luxemburg, Bułgaria, Cypr, Niemcy, Dania, Estonia, Grecja, Finlandia, Francja, Węgry, Irlandia, Włochy, Litwa, Łotwa, Malta, Holandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Islandia, Norwegia

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Przeciąć na linii -----

Następująca informacja przeznaczona jest wyłącznie dla personelu medycznego i służby zdrowia:

Odtworzenie zawiesiny doustnej preparatu COZAAR [200 ml zawiesiny o stężeniu 2,5 mg/ml]:
200 ml rozpuszczalnika należy przelać do dostarczonej bursztynowej butelki o objętości 240 ml, wykonanej z polietylenu tereftalanowego (PET). Przed otwarciem saszetki, delikatnie popukać saszetkę z jednej strony, w celu ułatwienia przesunięcia materiału. Całkowitą zawartość saszetki starannie dodać do butelki (PET) zawierającej rozpuszczalnik, stukając saszetkę po jednej stronie i odwracając w razie konieczności. Jest czymś normalnym, że niewielka, szczątkowa ilość proszku przylegnie do wewnętrznej części saszetki. Saszetki NIE należy płukać. Nakrętkę należy umieścić na butelce i wymieszać dobrze zawartość w celu rozproszenia. Po odtworzeniu, zawiesina losartanu jest białawym płynem. Zdjąć nakrętkę, umieścić łącznik na butelce, wciskając na szyjkę butelki i ponownie zakręcić butelkę. Zawiesinę należy przechowywać w lodówce w temperaturze 2-8°C przez 4 tygodnie. Przed każdym użyciem zawiesinę należy wstrząsnąć i z powrotem szybko schować do lodówki.

Nie należy używać nadmiaru rozpuszczalnika do przygotowania zawiesiny.

ANEKS III

WARUNKI UDZIELENIA POZWOLENIA NA WPROWADZENIE DO OBROTU

Właściwe organy krajowe, których pracę koordynuje referencyjne państwo członkowskie, dopilnują, by podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełniły wymienione poniżej warunki:

Wnioskodawca zobowiązuje się przedstawić do oceny właściwym organom krajowym państwa członkowskiego następujące informacje:

- PSUR należy składać co 6 miesięcy w roku. Po upływie tego roku dane bezpieczeństwa zostaną poddane ocenie i podjęta decyzja w sprawie ewentualnego pozwolenia na przedłużenie okresu na złożenie PSUR. W PSUR dane bezpieczeństwa należy przedstawić z uwzględnieniem podziału na grupę wiekową i użytą postać preparatu (tabletki lub zawiesina doustna).
- Środki uzupełniające są przedstawione w sprawozdaniu oceniającym CHMP.