

ANEXO I

**LISTA DOS NOMES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE
ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) TITULAR(ES) DA(S)
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 100 mg - Filmdabletten	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 50 MG	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 100 mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 50 mg	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgaria	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	COZAAR	50MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	COZAAR	100MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem The Netherlands	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	50mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Germany	LORZAAR VARIPHARMSTAR T 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets	12.5mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Itália	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV- 1013, Riga, Latvia	Cozaar 50 mg film- coated tablets	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV- 1013, Riga, Latvia	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Lituânia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT-01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 50 MG	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 100 mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 50 mg	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 50	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 100	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	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	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Portugal	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	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	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	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	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	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Portugal	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	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Roménia	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Şos. Bucureşti-Ploieşti, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bucureşti, România	COZAAR, comprimat filmat, 50 mg	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 50 mg	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 100 mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS	25MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Noruega	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE COZAAR E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O Cozaar (losartan) foi incluído na lista de medicamentos para harmonização da Informação sobre os Medicamentos, estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional e assim harmonizar estes RCM divergentes em toda a União Europeia. O losartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II (Ang-II) oralmente activo que actua sobre o subtipo de receptor AT1 bloqueando assim o efeito da Ang-II na cascata do sistema renina-angiotensina (RAS). O losartan está indicado para o tratamento da hipertensão. O losartan pode também retardar a progressão da nefropatia diabética e está também indicado para a redução da progressão de doença renal em doentes com diabetes de tipo 2, hipertensão e microalbuminúria (>30 mg/24 horas) ou proteinúria (>900 mg/24 horas).

As principais áreas de dissonância dos Resumos das Características do Medicamento existentes eram a secção 4.1, Indicações terapêuticas, a secção 4.3, Contra-indicações e a secção 4.4, Advertências e precauções especiais de utilização.

Indicações terapêuticas (RCM, secção 4.1)

- Tratamento da hipertensão essencial.

A eficácia e a segurança estão bem estabelecidas para a indicação “tratamento da hipertensão essencial”. Desta forma, o CHMP considerou que esta é uma indicação aceitável.

- Redução do risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular em doentes hipertensos com “hipertrofia ventricular esquerda (“indicação LIFE ”)”

Durante o procedimento de consulta, o titular da AIM propôs a alteração da indicação, com a substituição de “morbilidade e mortalidade cardiovascular” por “acidente vascular cerebral”. Depois de cuidadosa avaliação, o CHMP considerou que esta indicação é aceitável. O estudo LIFE foi avaliado no passado e esta avaliação conduziu ao registo da indicação mais detalhada, i.e. a redução de morbilidade e mortalidade cardiovascular (medida pela incidência combinada de morte CV, acidente vascular cerebral e EM), em vez de apenas acidente vascular cerebral. Esta é a indicação actualmente proposta pelo requerente e foi registada em 15 Estados-Membros da UE. A razão para esta indicação mais alargada baseia-se no facto de que o estudo LIFE não foi um estudo controlado por placebo, estudando apenas o efeito sobre acidentes vasculares cerebrais em comparação com um placebo, mas sim um estudo controlado com outras substâncias activas, que comparou um tratamento anti-hipertensivo com base em losartan com um tratamento com base em atenolol, tendo sido utilizado um parâmetro de avaliação final primário composto com base em morte CV, AVC e EM. Este parâmetro de avaliação final pode ser considerado como representativo de morbilidade e mortalidade CV e traduziu-se nesta indicação em muitos medicamentos que foram discutidos em sede do CHMP (p. ex. estatinas).

Na altura em que o estudo foi realizado, o bloqueio beta isolado ou em associação com diuréticos tinha demonstrado reduzir as taxas de muitos eventos CV em 15 a 45%. No estudo LIFE, detectou-se um benefício adicional da estratégia baseada em losartan em relação ao acidente vascular cerebral, sendo os efeitos semelhantes em relação a EM e a mortalidade CV, indicando que o efeito benéfico demonstrado do bloqueio beta sobre a morbilidade e a mortalidade CV em geral se encontrava também presente no caso do losartan.

Desde essa altura, o efeito benéfico do atenolol em relação à morbilidade e à mortalidade CV foi posto em causa. Uma revisão recente no BMJ demonstra que, especificamente, o efeito de prevenção do atenolol relativamente a acidentes vasculares cerebrais é inferior ao de outros medicamentos anti-hipertensivos; RR de 1,26 (IC95%: 1,15 a 1,38). Como consequência da redução do risco de 25%

observada com o losartan em comparação com o atenolol, o efeito protector do losartan sobre o acidente vascular cerebral é de nível equivalente ao de outros anti-hipertensivos.

Desta forma, a indicação proposta foi considerada passível de aprovação depois de um voto maioritário pelo plenário do CHMP e é suportada com a seguinte redacção: “redução do risco de acidente vascular cerebral em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG”.

- Protecção renal em doentes com diabetes de tipo 2 e proteinúria

O CHMP considerou que o perfil de benefício/risco desta indicação é positivo. A indicação proposta baseia-se nos resultados do estudo RENAAL, em que o efeito do losartan foi investigado em relação a um parâmetro de avaliação final primário composto por parâmetros de avaliação final renais e de mortalidade em doentes com diabetes mellitus tipo II com proteinúria. O tratamento com losartan, comparado com um placebo, resultou numa redução do risco de 16,1% no número de doentes que atingiram o parâmetro de avaliação final primário composto. Observou-se também uma redução do risco significativa para a duplicação da creatinina sérica e para insuficiência renal terminal no grupo de doentes tratados com losartan. Estas observações foram consideradas clinicamente relevantes para este grupo de doentes. Desta forma, o CHMP propôs que a indicação fosse reformulada para “Tratamento de doença renal em doentes com hipertensão e diabetes mellitus de tipo 2 com proteinúria > 0,5 g/dia, como parte de um tratamento anti-hipertensivo” de modo a reflectir os critérios de inclusão no estudo RENAAL.

- Insuficiência Cardíaca (como tratamento de segunda linha, quando inibidores da ECA não são adequados).

O CHMP manifestou a preocupação de que o perfil de benefício/risco não pôde ser estabelecido de forma adequada para esta indicação. Esta indicação baseia-se principalmente nos resultados dos ensaios clínicos ELITE I e II. O CHMP considerou que os dados destes ensaios poderão não ser suficientes para demonstrar o benefício reivindicado. Enquanto o estudo ELITE I indicou uma redução do risco de mortalidade devido a insuficiência cardíaca em doentes que tomaram losartan, em comparação com captopril, o estudo ELITE II não conseguiu estabelecer uma eficácia idêntica entre o losartan e o captopril. Mais a mais, o estudo não forneceu informações sobre o efeito que doses mais elevadas de losartan (superiores a 50 mg) poderiam ter sobre a melhoria da eficácia. Em especial, um estudo em curso (HEAAL), que compara 50 mg com 150 mg de losartan em doentes com insuficiência cardíaca, poderá proporcionar informações relevantes sobre a questão da dosagem, bem como abordar outras questões em aberto, tais como os resultados negativos observados em doentes que tomam bloqueadores beta e losartan.

Depois de uma votação por maioria no plenário do CHMP, o CHMP recomendou que a redacção seguinte fosse proposta de forma a reflectir os dados dos estudos ELITE I e II, no âmbito de uma indicação de terapêutica de segunda linha: “Tratamento da insuficiência cardíaca crónica (em doentes com idade igual ou superior a 60 anos), quando não for considerada adequada a terapêutica com um inibidor ECA devido a incompatibilidade ou contra-indicações. Em doentes com insuficiência cardíaca que se encontrem estabilizados com o tratamento com um inibidor ECA, não se recomenda a transferência da terapêutica para losartan. Os doentes devem apresentar uma fracção de ejeção ventricular esquerda igual ou superior a 40% e devem ser estabilizados sob o tratamento da insuficiência cardíaca crónica. A associação de losartan com um bloqueador beta deve ser aplicada com precaução.”

Contra-indicações (RCM, secção 4.3)

O CHMP considerou que as seguintes contra-indicações necessitavam de ser incluídas no RCM do Cozaar em todos os Estados-Membros: Gravidez e aleitamento; insuficiência hepática grave; *angina pectoris*; enfarte do miocárdio; doença vascular cerebral; estenose da artéria renal; doentes sujeitos a transplante renal.

Advertências e precauções especiais de utilização (RCM, secção 4.4)

O CHMP considerou que as seguintes advertências necessitavam de ser incluídas no RCM do Cozaar em todos os Estados-Membros: hipersensibilidade; angioedema; cirurgia; anestesia; hemodiálise; transplante renal; doentes de raça negra; doença valvular obstrutiva.

Gravidez e aleitamento

O CHMP considerou que o texto relativo à gravidez e aleitamento no RCM (secções 4.3, 4.4 e 4.6) necessitava de uma nova redacção de modo a incluir o resultado do relatório PhVWP sobre os inibidores da ECA e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (AIIRA) bem como recomendações sobre a sua utilização durante o primeiro trimestre da gravidez (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007). A utilização durante a gravidez e o aleitamento deve ser contra-indicada e a redacção apropriada deve ser incluída nas secções 4.3, 4.4 e 4.6 do RCM, bem como nas secções relevantes do Folheto Informativo.

Uso do losartan em crianças e adolescentes

Com base nos dados submetidos durante o procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º e no resultado da avaliação destes dados pediátricos no quadro do projecto de partilha de informações na UE, o CHMP considerou que as conclusões do Projecto Europeu de Partilha de Informações Pediátricas sobre o losartan necessitavam de ser incorporadas nas secções 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 do Resumo das Características do Medicamento e secções relevantes do Folheto Informativo.

A redacção seguinte foi aditada ao RCM, na secção 4.2, Posologia e modo de administração:

Hipertensão pediátrica

Existem dados limitados sobre a eficácia e a segurança do losartan em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos no tratamento da hipertensão (ver 5.1: Propriedades farmacodinâmicas). Existem dados farmacocinéticos limitados disponíveis relativos a crianças hipertensas com idade superior a um mês (ver 5.2: Propriedades farmacocinéticas).

No caso de doentes capazes de engolir comprimidos, a dose recomendada é de 25 mg uma vez por dia em doentes com o peso compreendido entre os 20 e os 50 kg. Em casos excepcionais, a dose pode ser aumentada até um máximo de 50 mg uma vez por dia. A dosagem deve ser ajustada de acordo com a resposta da tensão arterial.

Em doentes com um peso superior a 50 kg, a dose habitual é de 50 mg uma vez por dia. Em casos excepcionais, a dose pode ser ajustada até um máximo de 100 mg uma vez por dia. Doses acima dos 1,4 mg/kg (ou superiores a 100 mg) por dia não foram estudadas em doentes pediátricos.

A utilização de losartan não está recomendada em crianças com idade inferior a 6 anos, dado os dados limitados disponíveis para estes grupos de doentes.

Não é recomendado em crianças com uma taxa de filtração glomerular $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, visto que não existem dados disponíveis (ver também secção 4.4).

O losartan também não está recomendado em crianças com insuficiência hepática (ver também secção 4.4).

A redacção seguinte foi aditada ao RCM, na Secção 4.4, Advertências e precauções especiais de utilização:

Hipotensão e desequilíbrio hidro-electrolítico

Poderá ocorrer hipotensão sintomática em doentes cujo volume ou os níveis de sódio tenham sido reduzidos devido a terapêutica diurética vigorosa, restrição do consumo de sal, diarreia ou vómitos, em especial depois da primeira dose e depois de um aumento da dose. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de <COZAAR>, ou dever-se-á iniciar o tratamento com uma dose mais baixa (ver secção 4.2). Isto também se aplica a crianças.

Insuficiência da Função Renal

Com base nos dados farmacocinéticos que demonstram concentrações plasmáticas de losartan significativamente aumentadas em doentes com cirrose, deverá considerar-se uma dose mais baixa em doentes com uma história de insuficiência hepática. Não existe experiência terapêutica com losartan em doentes com insuficiência hepática grave. Assim, o losartan não deve ser administrado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

O losartan também não está recomendado em crianças com insuficiência hepática (ver secção 4.2).

Insuficiência renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram comunicadas alterações na função renal, incluindo insuficiência renal (em particular, em doentes cuja função renal está dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tais como os que apresentam uma insuficiência cardíaca grave ou uma disfunção renal pré-existente). Tal como acontece com outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram também comunicados aumentos dos níveis de ureia no sangue e de creatinina no soro em doentes com estenose bilateral da artéria renal, ou estenose da artéria de um rim solitário; estas alterações da função renal poderão reverter com a interrupção do tratamento. O losartan deve ser utilizado com precaução em doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria renal de um rim solitário.

O losartan não é recomendado em crianças com uma taxa de filtração glomerular < 30 ml/min / 1,73 m², visto que não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

A função renal deve ser monitorizada com regularidade durante o tratamento com losartan, uma vez que pode deteriorar-se. Isto aplica-se em particular à administração de losartan na presença de outras patologias (febre, desidratação) que podem prejudicar a função renal.

Foi demonstrado que a utilização concomitante de losartan e inibidores da ECA prejudica a função renal. Por conseguinte, não se recomenda o seu uso concomitante.

A seguinte redacção foi aditada ao RCM, na Secção 4.8, Efeitos indesejáveis:

O perfil de experiências adversas para doentes pediátricos parece ser semelhante ao observado em doentes adultos. Os dados na população pediátrica são limitados.

A seguinte redacção foi aditada ao RCM, na Secção 5.1, Propriedades Farmacodinâmicas:

Hipertensão pediátrica

O efeito anti-hipertensivo do Cozaar foi estabelecido num estudo clínico que incluiu 177 doentes pediátricos hipertensos com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos, um peso corporal > 20 kg e uma taxa de filtração glomerular > 30 ml/min/1,73 m². Os doentes que pesavam entre m > 20 kg e < 50 kg receberam 2,5, 25 ou 50 mg diários de losartan; os doentes que pesavam > 50 kg receberam 5, 50 ou 100 mg diários de losartan. No final das três semanas, a administração de losartan uma vez por dia baixou a tensão arterial mínima de forma dependente da dose.

Globalmente, observou-se uma resposta dependente da dose. A relação entre a dose e a resposta tornou-se muito óbvia no grupo de dose baixa em comparação com o grupo de dose intermédia (período I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), mas atenuou-se na comparação do grupo de dose intermédia com o grupo de dose elevada (período I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). As doses mais baixas estudadas, de 2,5 mg e 5 mg, correspondendo a uma dose diária média de 0,07 mg/kg, não pareceram proporcionar uma eficácia anti-hipertensiva consistente.

Estes resultados foram confirmados durante a fase II do estudo, na qual os doentes foram distribuídos aleatoriamente para continuar com losartan ou com placebo, após três semanas de tratamento. A diferença no aumento da tensão arterial em comparação com o placebo foi superior no grupo de dose intermédia (6,70 mmHg dose intermédia vs. 5,38 mmHg dose elevada). O aumento da pressão sanguínea diastólica mínima foi igual nos doentes que receberam placebo e nos doentes que

continuaram com losartan à dose mais baixa, em cada grupo, sugerindo mais uma vez que a dose mais baixa, em cada grupo, não tinha um efeito anti-hipertensivo significativo.

Os efeitos a longo prazo do losartan sobre o crescimento, a puberdade e o desenvolvimento geral não foram estudados. A eficácia a longo prazo da terapia anti-hipertensiva com losartan na infância, para reduzir a morbilidade e a mortalidade cardiovascular, também não foi estabelecida.

A seguinte redacção foi aditada ao RCM, na Secção 5.2, Propriedades Farmacocinéticas:

Farmacocinética em doentes pediátricos

A farmacocinética do losartan foi investigada em 50 doentes pediátricos hipertensos > 1 mês a < 16 anos de idade na sequência da administração oral uma vez por dia de aproximadamente 0,54 a 0,77 mg/kg de losartan (doses médias).

Os resultados demonstraram que o metabolito activo é formado a partir do losartan em todos os grupos etários. Os resultados demonstraram parâmetros farmacocinéticos do losartan aproximadamente semelhantes na sequência da administração oral em lactentes e bebés, crianças em idade pré-escolar, crianças em idade escolar e adolescentes. Os parâmetros farmacocinéticos do metabolito diferiram em maior grau entre os grupos etários. Quando se comparou as crianças em idade pré-escolar com os adolescentes, estas diferenças tornaram-se estatisticamente significativas. A exposição em lactentes/bebés foi comparativamente elevada.

A redacção seguinte foi aditada ao Folheto Informativo, na Secção 2, Antes de tomar Cozaar:

Uso em crianças e adolescentes

<COZAAR> foi estudado em crianças. Para mais informações, contacte o seu médico.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo.
- os Resumos das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,
- o CHMP concluiu que a Autorização de Introdução no Mercado poderia ser harmonizada para as seguintes indicações:
 - Tratamento da hipertensão essencial
 - Tratamento de doença renal em doentes com hipertensão e diabetes mellitus do tipo 2 com proteinúria > 0,5 g/dia, como parte de um tratamento anti-hipertensivo
 - Redução do risco de acidente vascular cerebral em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por meio de ECG (ver secção 5.1 Estudo LIFE, raça)

- Tratamento de insuficiência cardíaca crónica (em doentes com idade ≥ 60 anos), quando o tratamento com um inibidor ECA não seja considerado adequado devido a incompatibilidade, *em especial tosse*, ou contra-indicações. Em doentes com insuficiência cardíaca que se encontrem estabilizados com o tratamento com um inibidor ECA, não se recomenda a transferência da sua terapêutica para losartan. Os doentes devem apresentar uma fracção de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$ e devem ser estabilizados sob o tratamento da insuficiência cardíaca crónica
 - A gravidez e o aleitamento devem ser contra-indicados e a redacção apropriada deve ser incluída nas secções 4.3, 4.4 e 4.6 do RCM, bem como nas secções relevantes do Folheto Informativo.
 - A utilização de losartan em doentes pediátricos deve ser incluída nas secções 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 do RCM, bem como nas secções relevantes do Folheto Informativo.
- o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Cozaar e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar e nomes associados (ver Anexo I) 12,5 mg comprimidos revestidos por película
Cozaar e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
Cozaar e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película
Cozaar e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg comprimidos revestidos por película

[A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Cozaar 12,5 mg contém 12,5 mg de losartan (como sal de potássio).
Cada comprimido de Cozaar 12,5 mg contém 25 mg de losartan (como sal de potássio).
Cada comprimido de Cozaar 12,5 mg contém 50 mg de losartan (como sal de potássio).
Cada comprimido de Cozaar 12,5 mg contém 100 mg de losartan (como sal de potássio).

Cada comprimido de Cozaar 12,5 mg contém 25,5 mg de lactose monohidratada.
Cada comprimido de Cozaar 25 mg contém 12,75 mg de lactose monohidratada.
Cada comprimido de Cozaar 50 mg contém 25,5 mg de lactose monohidratada.
Cada comprimido de Cozaar 100 mg contém 51,0 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película

Comprimido de Cozaar 12,5 mg

Comprimidos revestidos por película ovais, de cor azul, com a gravação 11 numa face e lisos na outra.

Comprimido de Cozaar 25 mg

Comprimidos revestidos por película ovais, não ranhurados, de cor branca, com a gravação 951 numa face e lisos na outra.

Comprimido de Cozaar 50 mg

Comprimidos revestidos por película ovais, de cor branca, com a gravação 952 numa face e ranhurados na outra.

<O comprimido pode ser dividido em metades iguais.>

Comprimido de Cozaar 100 mg

Comprimidos revestidos por película em forma de gota, de cor branca, com a gravação 960 numa face e lisos na outra.

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento da hipertensão essencial.
- Tratamento da doença renal em doentes com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 com proteinúria $\geq 0,5$ g/dia como parte integrante de um tratamento antihipertensor.
- Tratamento da insuficiência cardíaca crónica (em doentes ≥ 60 anos), quando não for considerado adequado o tratamento com um inibidor ECA devido a incompatibilidade, *especialmente tosse*, ou contra-indicação. Em doentes com insuficiência cardíaca que se encontrem estabilizados com um inibidor ECA, não se recomenda a transferência para o losartan. Os doentes devem ter uma fracção de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$ e devem estar estabilizados sob o tratamento de insuficiência cardíaca crónica.
- Redução do risco de acidente vascular cerebral em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG (ver 5.1: Estudo LIFE, Raça).

4.2 Posologia e modo de administração

Os comprimidos de losartan devem ser engolidos com um copo de água.
Cozaar pode ser administrado com ou sem alimentos.

Hipertensão

A dose inicial e de manutenção habitual é de 50 mg uma vez por dia, para a maioria dos doentes. O efeito anti-hipertensor máximo é alcançado 3-6 semanas após o início da terapêutica. Alguns doentes poderão ainda beneficiar de um aumento da dose para 100 mg, uma vez por dia (de manhã). Cozaar pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores, especialmente com diuréticos (por ex. hidroclorotiazida).

Hipertensão em doentes pediátricos

São limitados os dados de eficácia e segurança do losartan para o tratamento da hipertensão em crianças e adolescentes com idade entre 6-16 anos (ver 5.1: Propriedades farmacodinâmicas). Estão disponíveis dados limitados de farmacocinética em crianças hipertensas com mais de um mês de idade (ver 5.2: Propriedades farmacocinéticas).

Para os doentes que conseguem engolir os comprimidos, a dose recomendada é de 25 mg por dia em doentes >20 a <50 kg. Em casos excepcionais a dose pode ser aumentada até um máximo de 50 mg uma vez por dia. A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Em doentes > 50 kg, a dose habitual é 50 mg uma vez por dia. Em casos excepcionais a dose pode ser ajustada até um máximo de 100 mg uma vez por dia. Não foram estudadas em doentes pediátricos doses superiores a 1,4 mg/kg (ou que excedam 100 mg) por dia.

A utilização de losartan não é recomendada em crianças com idade inferior a 6 anos, uma vez que os dados disponíveis nestes grupos de doentes são limitados.

Não é recomendado em crianças com taxa de filtração glomerular < 30 ml/ min/ $1,73$ m² devido à ausência de dados (ver também secção 4.4).

O losartan também não é recomendado em crianças com compromisso hepático (ver também secção 4.4).

Doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e proteinúria $\geq 0,5$ g/dia

A dose inicial habitual é de 50 mg uma vez por dia. Com base na resposta da pressão arterial, a dose poderá ser aumentada para 100 mg, uma vez por dia, um mês após o início do tratamento e daí em diante. Cozaar pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores (por ex.,

diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa-ou beta-adrenérgicos e fármacos de acção central) e também com insulina e outros medicamentos hipoglicemiantes frequentemente utilizados (por ex., sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

Insuficiência cardíaca

A dose inicial habitual de Cozaar em doentes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg, uma vez por dia. De modo geral, a dose deverá ser titulada semanalmente (i.e. 12,5 mg por dia, 25 mg por dia, 50 mg por dia) até à dose de manutenção habitual de 50 mg, uma vez por dia, conforme a tolerância do doente.

Redução no risco de acidente vascular cerebral em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG

A dose inicial habitual é de 50 mg de Cozaar uma vez por dia. Com base na resposta da pressão arterial, deverá ser adicionada uma dose baixa de hidroclorotiazida e/ou aumentada a dose de Cozaar para 100 mg uma vez por dia.

Utilização em doentes com depleção do volume intravascular:

Nos doentes com depleção do volume intravascular (por ex., os doentes tratados com elevadas doses de diuréticos), recomenda-se uma dose inicial de 25 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Utilização em doentes com compromisso renal e doentes em hemodiálise:

Não são necessários ajustes posológicos iniciais em doentes com compromisso renal e em doentes em hemodiálise.

Utilização em doentes com compromisso hepático:

Dever-se-á considerar uma dose mais baixa para os doentes com história de compromisso hepático. Não existe experiência terapêutica em doentes com compromisso hepático grave. Por isso, losartan é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 4.4).

Utilização nos idosos

Apesar da recomendação para se iniciar a terapêutica com 25 mg em doentes com mais de 75 anos de idade, geralmente não são necessários ajustes posológicos para os idosos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes (ver secções 4.4 e 6.1).

Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).

Aleitamento (ver secção 4.6).

Compromisso hepático grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Angioedema. Doentes com história de angioedema (inchaço da face, lábios, garganta, e/ou língua) devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Hipotensão e Desequilíbrio hidro-electrolítico

Nos doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a tratamento diurético intenso, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômitos pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose e após aumento da dose. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração de Cozaar, ou então dever-se-á iniciar o tratamento com uma dose mais baixa (ver secção 4.2). Estas considerações são também aplicáveis às crianças.

Desequilíbrio electrolítico

Nos doentes com compromisso renal, com ou sem diabetes, são frequentes os desequilíbrios electrolíticos, que devem ser tratados. Num estudo clínico realizado em doentes com diabetes tipo 2

e nefropatia, a incidência de hipercalemia foi superior no grupo tratado com Cozaar em comparação com o grupo do placebo (ver secção 4.8, Hipertensão e diabetes tipo 2 com doença renal – Exames complementares de diagnóstico e Experiência pós-comercialização - Exames complementares de diagnóstico.. Por isso, as concentrações plasmáticas de potássio, bem como os valores de depuração da creatinina devem ser cuidadosamente monitorizados, especialmente em doentes com insuficiência cardíaca e depuração da creatinina entre 30-50 ml/min. Não é recomendada a utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal contendo potássio com losartan, ver secção 4.5).

Compromisso da função hepática

Nos doentes com antecedentes de compromisso hepático será aconselhável uma dose mais baixa, visto que os dados farmacocinéticos demonstraram concentrações plasmáticas de losartan significativamente aumentadas em doentes com cirrose. Não há experiência terapêutica com losartan em doentes com compromisso hepático grave. Assim sendo, o losartan não pode ser administrado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

O losartan também não é recomendado em crianças com compromisso hepático (ver secção 4.2).

Compromisso da função renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram registadas alterações na função renal incluindo insuficiência renal (especialmente, em doentes cuja função renal está dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona tais como os doentes com insuficiência cardíaca grave ou disfunção renal pré-existente). Tal como acontece com os outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram também notificados aumentos da uremia e a creatinemia em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único, estas alterações na função renal podem ser reversíveis com a interrupção da terapêutica. Losartan deve ser usado com precaução em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único.

Utilização em doentes pediátricos com compromisso da função renal

O losartan não é recomendado em crianças com taxa de filtração glomerular $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ uma vez que não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

A função renal, uma vez que se pode deteriorar, deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com losartan.

Aplica-se especialmente quando o losartan é administrado em simultâneo a outras situações (febre, desidratação) susceptíveis de comprometer a função renal.

A utilização concomitante de losartan e inibidores da ECA demonstrou comprometer a função renal. Por isso, não é recomendada a sua utilização concomitante.

Transplante renal

Não há experiência em doentes com transplante renal recente.

Hiperaldosteronismo primário

Geralmente, os doentes com aldosteronismo primário não respondem aos fármacos antihipertensores que actuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Por isso, não é recomendada a utilização de comprimidos de losartan.

Doença coronária e doença vascular cerebral

Tal como com qualquer fármaco antihipertensor, uma diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com doença isquémica cardiovascular ou vascular cerebral pode resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral.

Insuficiência cardíaca

Em doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem compromisso renal, existe – tal como com outros fármacos que actuam no sistema renina-angiotensina – um risco de hipotensão arterial grave, e insuficiência renal (frequentemente aguda).

Não existe experiência terapêutica suficiente com losartan em doentes com insuficiência cardíaca e compromisso renal grave concomitante, em doentes com insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA), assim como em doentes com insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas sintomáticas ameaçadoras da vida. Por isso, losartan deve ser usado com precaução neste grupo de doentes. Deve ser usada com precaução a associação de losartan com um bloqueador beta (ver secção 5.1).

Estenose da válvula mitral e aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores, é indicada precaução especial em doentes com estenose mitral ou aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose

Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Gravidez

Losartan não deve ser iniciado durante a gravidez. A não ser que a continuação da terapêutica com losartan seja considerada essencial, as doentes a planear engravidar devem ser transferidas para terapêuticas antihipertensoras alternativas com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com losartan deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Outras advertências e precauções

Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, losartan e outros antagonistas da angiotensina são aparentemente menos eficazes na redução da pressão arterial em indivíduos negros do que nos indivíduos não negros, possivelmente por causa de uma maior prevalência de situações de renina baixa na população negra hipertensa.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Outros medicamentos antihipertensores podem aumentar a acção hipotensora do losartan. Outras substâncias que induzem a hipotensão como os antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina. A utilização concomitante com estes fármacos que diminuem a pressão arterial, como efeito principal ou secundário, pode aumentar o risco de hipotensão.

Losartan é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) 2C9 no metabolito activo ácido-carboxílico. Num ensaio clínico observou-se que o fluconazol (inibidor do CYP2C9) diminui a exposição ao metabolito activo em, aproximadamente 50 %. Observou-se que o tratamento concomitante com losartan e rifampicina (indutor das enzimas metabólicas) resultou numa redução de 40 % na concentração plasmática do metabolismo activo. Desconhece-se a relevância clínica deste efeito. Não se encontrou diferença na exposição no tratamento concomitante com a fluvastatina (fraco inibidor do CYP2C9).

Tal como outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou os seu efeitos, a utilização concomitante de outros fármacos que retêm o potássio (por ex. diuréticos poupadores de potássio: amilorida, triamtereno, espironolactona) ou que podem aumentar os níveis de potássio (por ex. heparina), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, podem conduzir a aumentos do potássio sérico. A co-medicação não é aconselhável.

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade, durante a administração concomitante de lítio e inibidores ECA. Foram também notificados casos muito raros com antagonistas dos receptores da angiotensina II. A co-administração de lítio e losartan deve ser utilizada com precaução. Caso esta associação terapêutica se revele essencial, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos do lítio durante a utilização concomitante.

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (i.e., inibidores selectivos COX – 2, ácido acetilsalicílico em

doses anti-inflamatórias e AINEs não selectivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito antihipertensor. A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II ou diuréticos e AINEs pode resultar num aumento do risco de agravamento da função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ter-se em consideração a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e periodicamente daí em diante.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não se recomenda a utilização de losartan durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de losartan é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.3 e 4.4)

Após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez, a evidência epidemiológica relativamente ao risco de teratogenicidade não foi conclusiva. No entanto, não pode ser excluído um pequeno aumento do risco. Embora não existam dados epidemiológicos controlados do risco com Inibidores dos Receptores da Angiotensina II (IRAI), podem existir riscos similares para esta classe de medicamentos. A não ser que a continuação da terapêutica com antagonistas do receptor da angiotensina II seja considerada essencial, as doentes a planear engravidar devem ser transferidas para terapêuticas antihipertensoras alternativas com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com losartan deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.

A exposição à terapêutica com losartan durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoâmnios, hipoplasia do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (ver também 5.3 Dados de segurança pré-clínica). Se ocorrer exposição ao Cozaar a partir do segundo trimestre de gravidez é recomendada a verificação por ultrasons da função renal e da caixa craniana.

As crianças cujas mães tomaram losartan devem ser cuidadosamente observadas relativamente a hipotensão (ver também as secções 4.3 e 4.4).

Aleitamento

Não se sabe se losartan é excretado no leite humano. No entanto, o losartan é excretado no leite de ratos fêmea lactantes. losartan é contra-indicado durante a amamentação devido às potenciais reacções adversas no lactente (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, na condução ou utilização de máquinas, deve ter-se em conta que com a terapêutica anti-hipertensora podem ocorrer ocasionalmente, tonturas ou sonolência, especialmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose.

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência de acontecimentos adversos a seguir descrita é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); e muito raros ($< 1/10.000$), não conhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Em ensaios clínicos controlados para a hipertensão essencial, os doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca crónica, assim como para a hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 com doença renal, o acontecimento adverso mais frequente foi tonturas.

Hipertensão

Em ensaios clínicos controlados para a hipertensão essencial com losartan foram notificados os seguintes acontecimentos adversos

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas, vertigens

Pouco frequentes: sonolência, cefaleia, distúrbios do sono

Cardiopatias:

Pouco frequentes: palpitações, angina de peito

Vasculopatias:

Pouco frequentes: hipotensão sintomática (especialmente em doentes com depleção do volume intravascular, por ex., doentes com insuficiência cardíaca grave ou em tratamento com doses elevadas de diuréticos), efeitos ortostáticos relacionados com a dose, exantema.

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: dor abdominal, obstipação

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: astenia/fadiga edema

Doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda

Num ensaio clínico controlado em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas

Afecções do ouvido e labirinto:

Frequentes: vertigens

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: astenia/fadiga

Insuficiência cardíaca crónica

Num ensaio clínico controlado em doentes com insuficiência cardíaca foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: tonturas, cefaleias

Raras: parestesia

Cardiopatias:

Raras: síncope, fibrilhação auricular, acidente vascular cerebral

Vasculopatias:

Pouco frequentes: hipotensão, incluindo hipotensão ortostática

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: dispneia

Doenças gastrointestinais:

Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Pouco frequentes: urticária, prurido, exantema

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes: astenia/fadiga

Hipertensão e diabetes tipo 2 com doença renal

Num ensaio clínico controlado em doentes diabéticos tipo 2 com proteinúria (estudo RENAAL, ver secção 5.1) os acontecimentos adversos mais frequentes relacionados com o fármaco que foram notificados com o losartan são os seguintes:

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: tonturas

Vasculopatias:

Frequentes: hipotensão

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: astenia/fadiga

Exames complementares de diagnóstico:

Frequentes: hipoglicémia, hipercaliémia

Os seguintes acontecimentos adversos ocorreram mais frequentemente em doentes a tomar losartan do que placebo:

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Não conhecida: anemia

Cardiopatias:

Não conhecida: síncope, palpitações

Vasculopatias:

Não conhecida: hipotensão ortostática

Doenças gastrointestinais:

Não conhecida: diarreia

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Não conhecida: dor nas costas

Doenças renais e urinárias:

Não conhecida: infecções do tracto urinário

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Não conhecida: sintomas tipo gripe

Experiência pós-comercialização

Os seguintes acontecimentos adversos foram notificados na experiência pós-comercialização:

Doenças do sangue ou sistema linfático:

Não conhecida: anemia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário:

Raras: hipersensibilidade: reacções anafilácticas, angioedema incluindo inchaço da laringe e glote, causando obstrução das vias aéreas e/ou inchaço da cara, lábios, faringe e/ou língua; em alguns destes doentes o angioedema tinha sido notificado anteriormente com outros fármacos, incluindo inibidores ECA; vasculite, incluindo púrpura de Henoch-Schonlein.

Doenças do sistema nervoso:

Não conhecida: enxaqueca

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Não conhecida: tosse

Doenças gastrointestinais:

Não conhecida: diarreia

Afecções Hepatobiliares:

Rara: hepatite

Não conhecida: anomalias da função hepática

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Não conhecida: urticária, prurido, exantema

Afecções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Não conhecida: mialgia, artralgia

Doenças renais:

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificadas alterações na função renal incluindo insuficiência renal em doentes de risco; estas alterações na função renal podem ser reversíveis após interrupção da terapêutica (ver secção 4.4)

Exames complementares de diagnóstico:

Nos ensaios clínicos controlados, as alterações nos parâmetros laboratoriais padrão, com importância clínica, raramente foram associadas à administração dos comprimidos de losartan. Ocorreram raramente aumentos da ALT que geralmente tiveram resolução com a interrupção da terapêutica. A hipercaliémia (potássio sérico >5,5 mmol/L) ocorreu em 1,5% dos doentes nos estudos clínicos sobre a hipertensão. Num estudo clínico realizado em doentes com diabetes tipo 2 e nefropatia, 9,9% dos doentes tratados com os comprimidos de losartan e 3,4% de doentes que receberam placebo desenvolveram hipercaliémia >5,5 mEq/l (ver secção 4.4 Desequilíbrios electrolíticos).

Num ensaio clínico controlado em doentes com insuficiência cardíaca foi notificado aumento da urémia, creatinina sérica e potássio sérico.

O perfil de experiências adversas para os doentes pediátricos parece ser idêntico ao observado em doentes adultos. São limitados os dados na população pediátrica.

4.9 Sobredosagem

Sintomas de intoxicação

Até agora não está disponível qualquer experiência com sobredosagem no ser humano. Os sintomas mais prováveis, dependendo da extensão da sobredosagem, são hipotensão, taquicardia, possível bradicardia.

Tratamento da intoxicação

As medidas a tomar dependem do tempo de ingestão do fármaco e do tipo de gravidade dos sintomas. Deve ser dada prioridade à estabilização do sistema circulatório. Após ingestão oral está indicada a administração de uma dose adequada de carvão activado. Depois deve ser efectuada uma monitorização cuidada dos parâmetros vitais. Os parâmetros vitais devem ser corrigidos, se necessário.

Nem losartan nem o seu metabolito activo podem ser removidos por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas dos receptores da angiotensina II, código ATC: C09CA01

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Losartan é um antagonista do receptor (tipo AT₁) da angiotensina II, sintético, para administração oral. A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é a principal hormona activa do sistema renina/angiotensina e importante na determinação da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT₁, que se encontra em vários tecidos (por exemplo, no músculo liso vascular, na glândula supra-renal, nos rins e no coração), e provoca várias acções biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e libertação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação celular no músculo liso.

Losartan bloqueia selectivamente o receptor AT₁. Tanto losartan como o seu metabolito ácido-carboxílico farmacologicamente activo E-3174 bloqueiam, *in vitro* e *in vivo*, todas as acções fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da origem ou da via de síntese.

Losartan não tem um efeito agonista nem bloqueia outros receptores hormonais ou canais de iões importantes na regulação cardiovascular. Além disso, losartan não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, não há potenciação dos efeitos indesejáveis mediados pela bradicinina.

Durante a administração de losartan, a supressão da resposta negativa da angiotensina II na secreção da renina conduz a uma actividade acrescida desta última no plasma. Estes aumentos de actividade da renina plasmática conduzem a aumentos de angiotensina II no plasma. Apesar destes acréscimos, a actividade anti-hipertensora e a supressão da concentração plasmática de aldosterona mantêm-se, indicando um bloqueio eficaz ao receptor da angiotensina II. Após a interrupção do losartan, os valores da actividade da renina plasmática e angiotensina II baixam em três dias para os valores iniciais.

Tanto losartan como o seu principal metabolito activo têm uma afinidade muito maior para o receptor AT₁ do que para o receptor AT₂. O metabolito activo é 10 a 40 vezes mais activo que o losartan numa relação de peso por peso.

Estudos de Hipertensão

Nos estudos clínicos controlados, a administração de losartan uma vez por dia, a doentes com hipertensão essencial ligeira a moderada, produziu reduções estatisticamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica. A medição da pressão arterial 24 horas após administração em relação a 5-6 horas após administração demonstrou a redução da pressão arterial para além de 24 horas; foi mantido o ritmo diurno natural. A redução da pressão arterial, no final do intervalo das tomas, foi de aproximadamente 70-80 % do efeito observado 5-6 horas após administração.

A interrupção de losartan em doentes hipertensos não resultou numa subida abrupta da pressão arterial. Apesar da descida significativa de pressão arterial, o losartan não teve qualquer efeito clinicamente importante na frequência cardíaca.

O losartan é igualmente eficaz nos homens e nas mulheres, em doentes hipertensos novos (<65 anos) e idosos (>65 anos).

Estudo LIFE

O “Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)” foi um estudo de distribuição aleatória, em tripla ocultação, com controlo activo, realizado em 9193 doentes hipertensos, com idades entre 55 e 80 anos, com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de losartan, uma vez por dia ou 50 mg de atenolol, uma vez por dia. Se a pressão arterial alvo (<140/90 mmHg) não fosse alcançada era, primeiro, adicionada hidroclorotiazida (12,5 mg) e, se necessário, a dose de losartan ou atenolol era então aumentada para 100 mg uma vez por dia. Outros anti-hipertensores excluindo os inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou bloqueadores beta foram adicionados, se necessário para alcançar a pressão arterial alvo.

A duração média de acompanhamento foi de 4,8 anos.

O parâmetro de avaliação final primário foi o composto pela morbilidade e mortalidade cardiovascular avaliada pela redução na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, e enfarte do miocárdio. A pressão arterial foi significativamente diminuída para valores idênticos nos dois grupos. O tratamento com losartan, em comparação com o atenolol, resultou numa diminuição do risco de 13,0 % ($p=0,021$, 95 % intervalo de confiança de 0,77-0,98) para doentes que atingiram o parâmetro de avaliação final primário composto. Este resultado foi sobretudo atribuível à redução da incidência de acidente vascular cerebral. O tratamento com losartan diminuiu o risco de acidente vascular cerebral em cerca de 25 % relativamente ao atenolol ($p=0,001$ 95% intervalo de confiança 0,63-0,89). As taxas de morte cardiovascular e enfarte do miocárdio não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento.

Raça

No estudo LIFE, os doentes negros tratados com losartan tiveram um risco maior de experimentarem o parâmetro de avaliação final primário composto, i.e., um acontecimento cardiovascular (por ex., enfarte cardíaco, morte cardiovascular) e especialmente acidente vascular cerebral, do que os doentes negros tratados com atenolol. Por isso, os resultados observados com losartan em comparação com o atenolol no estudo LIFE em relação à morbilidade/mortalidade cardiovascular não se aplicam aos doentes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda.

Estudo RENAAL

O “Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)” foi um estudo clínico controlado, realizado mundialmente em 1513 doentes com diabetes tipo 2 e proteinúria, com ou sem hipertensão. Destes doentes 751 foram tratados com losartan. O objectivo do estudo era demonstrar os efeitos nefroprotectores do losartan de potássio, adicionalmente aos benefícios do controlo da pressão arterial.

Doentes com proteinúria e creatinina sérica de 1,3-3,0 mg/dl foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de losartan, uma vez por dia, titulados de acordo com a resposta da pressão arterial, ou placebo, num cenário de terapêutica anti-hipertensora convencional excluindo inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II.

Os investigadores foram instruídos para titular o fármaco em estudo até 100 mg, uma vez por dia, quando apropriado; 72 % dos doentes tomaram a dose diária de 100 mg, a maioria do tempo. Outros anti-hipertensores (diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa e beta adrenérgicos, e fármacos de acção central) podiam ser adicionados, conforme necessário, em ambos os grupos. Os doentes foram seguidos durante mais de 4,6 anos (média de 3,4 anos).

O parâmetro de avaliação final primário do estudo foi o parâmetro de avaliação composto por duplicação da creatinina sérica, estadio final da doença renal (necessidade de diálise ou transplante renal), ou morte.

Os resultados demonstraram que o tratamento com losartan (327 acontecimentos) em comparação com o placebo (359 acontecimentos) resultou numa diminuição do risco de 16,1 % ($p=0,022$) nos doentes que atingiram o parâmetro de avaliação final primário composto. Para os seguintes componentes individuais e combinados do parâmetro de avaliação final primário, os resultados também demonstraram uma diminuição significativa do risco no grupo tratado com losartan: 25,3 % de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ($p=0,006$); 28,6 % de redução do risco de estadio final da doença renal ($p=0,002$); 19,9 % de redução do risco de estadio final da doença renal ou morte ($p=0,009$); 21,0 % de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ou estadio final da doença renal ($p=0,01$).

A taxa do componente da totalidade das causas de morte não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Neste estudo, o losartan foi geralmente bem tolerado, tal como evidenciado por uma idêntica incidência de interrupções do tratamento devido a efeitos secundários, em relação ao placebo.

Estudos ELITE I e ELITE II

No estudo ELITE com a duração de 48 semanas realizado em 722 doentes com insuficiência cardíaca (classe funcional da NYHA II-IV), não foi observada qualquer diferença no principal parâmetro de avaliação final, alteração a longo prazo da função renal, entre os doentes tratados com COZAAR e os doentes tratados com captopril. A observação de que o Losartan reduziu o risco de morte em relação ao captopril, no estudo ELITE, não foi confirmada no estudo subsequente ELITE II, descrito a seguir.

No estudo ELITE II, losartan 50 mg uma vez por dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg uma vez por dia) foi comparado com captopril 50 mg três vezes por dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg três vezes por dia). O principal parâmetro de avaliação final deste estudo prospectivo foi a redução da mortalidade total.

Neste estudo 3152 doentes com insuficiência cardíaca (classe funcional da NYHA II-IV) foram acompanhados durante quase dois anos (mediana: 1,5 anos) para avaliar se o losartan era superior ao captopril na redução da mortalidade total. O principal parâmetro de avaliação final não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre o losartan e o captopril na redução das mortes globais.

Nestes dois estudos clínicos controlados por comparador (não controlados por placebo) realizados em doentes com insuficiência cardíaca a tolerabilidade do losartan foi superior à do captopril, tal como comprovado por uma taxa significativamente inferior de interrupções devidas a acontecimentos adversos e por uma frequência significativamente inferior de tosse.

No ELITE II foi observado um aumento da mortalidade no pequeno sub-grupo (22 % de todos os doentes com IC) a tomar bloqueadores beta inicialmente.

Hipertensão Pediátrica

O efeito antihipertensor do Cozaar foi estabelecido num estudo clínico envolvendo 177 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre 6-16 anos, com peso corporal >20 kg e uma taxa de filtração glomerular >30 ml/min/1,73m². Doentes com peso >20 kg até <50 kg receberam 2,5, 25 ou 50 mg de losartan diariamente e doentes com peso >50 kg receberam 5, 50 ou 100 mg de losartan diariamente. Ao fim de três semanas, a administração de losartan uma vez por dia diminuiu a pressão arterial no vale de forma dependente da dose.

No global, houve uma resposta à dose. A relação de resposta à dose tornou-se muito óbvia no grupo da dose baixa em comparação com o grupo da dose intermédia (período I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), mas foi atenuada pela comparação do grupo da dose intermédia com o grupo da dose mais elevada (período I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). As doses mais baixas estudadas, 2,5 mg e 5 mg, correspondentes a uma dose diária média de 0,07 mg/kg, não pareceram proporcionar uma eficácia anti-hipertensora consistente. Estes resultados foram confirmados durante o período II do estudo, no qual os doentes foram distribuídos aleatoriamente para continuar com losartan ou placebo, após três semanas de tratamento. A diferença no aumento da pressão arterial em comparação com o placebo foi maior no grupo da dose intermédia (6,70 mmHg da dose intermédia vs. 5,38 mmHg da

dose mais elevada). O aumento da pressão arterial diastólica no vale foi o mesmo em doentes a receber placebo e nos que continuaram a receber a dose mais baixa de losartan em cada grupo, sugerindo novamente que a dose mais baixa em cada grupo não teve um efeito antihipertensor significativo.

Não foram estudados os efeitos a longo prazo do losartan no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral. Também não foi estabelecida a eficácia a longo prazo da terapêutica antihipertensora com losartan na redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular na infância.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, losartan é bem absorvido, e sofre um metabolismo de primeira passagem, formando um metabolito carboxílico activo e outros metabolitos inactivos. A biodisponibilidade sistémica dos comprimidos de losartan é de aproximadamente 33 %. Os picos médios das concentrações de losartan e do seu metabolito activo são alcançados em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente.

Distribuição

Tanto losartan como o seu metabolito activo estão ≥ 99 % ligados às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O volume de distribuição de losartan é de 34 litros.

Metabolismo

Cerca de 14 % de uma dose de losartan administrada oral ou intravenosamente são convertidos no seu metabolito activo. Após a administração oral e intravenosa de losartan potássico marcado em ^{14}C , a radioactividade plasmática circulante é atribuída principalmente ao losartan e ao seu metabolito activo. Foi observada uma conversão mínima do losartan no seu metabolito activo em cerca de um por cento dos indivíduos estudados.

Adicionalmente ao metabolito activo são formados metabolitos inactivos.

Eliminação

A depuração plasmática de losartan e do seu metabolito activo é, respectivamente, cerca de 600 ml/min. e de 50 ml/min. A depuração renal de losartan e do seu metabolito é de cerca de 74 ml/min. e de 26 ml/min., respectivamente. Quando losartan é administrado oralmente, cerca de 4 % da dose é excretada sem alteração na urina e cerca de 6 %, na urina, sob a forma do metabolito activo. As farmacocinéticas de losartan e do seu metabolito activo são lineares com as doses orais de losartan potássico até 200 mg.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo declinam poliexponencialmente com uma semi-vida terminal de cerca de 2 horas e de 6-9 horas, respectivamente. Durante o tratamento com 100 mg, uma vez por dia, nem losartan nem o seu metabolito activo se acumulam significativamente no plasma.

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação de losartan e dos seus metabolitos. Após uma dose oral/intravenosa de losartan marcado em ^{14}C , administrada ao homem, cerca de 35%/43% da radioactividade é recuperada na urina e 58%/50% nas fezes.

Características nos Doentes

Em doentes hipertensos idosos as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo não são essencialmente diferentes das encontradas em doentes hipertensos jovens.

Em doentes hipertensos do sexo feminino as concentrações plasmáticas de losartan foram até duas vezes mais altas do que nos doentes hipertensos do sexo masculino, enquanto as concentrações plasmáticas do metabolito activo não diferiram entre homens e mulheres.

Em doentes com cirrose hepática alcoólica ligeira a moderada, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo após administração oral foram, respectivamente, 5 e 1,7 vezes maiores do que as observadas nos voluntários jovens do sexo masculino (ver secções 4.2 e 4.4).

As concentrações plasmáticas de losartan não estão alteradas nos doentes com depuração da creatinina acima dos 10 ml/min. Em comparação com doentes com uma função renal normal, a AUC de losartan é cerca de 2 vezes maior nos doentes hemodialisados.

As concentrações plasmáticas do metabolito activo não estão alteradas em doentes com insuficiência renal ou em doentes hemodialisados.

Nem losartan nem o metabolito activo podem ser removidos por hemodiálise.

Farmacocinética em doentes pediátricos

A farmacocinética do losartan foi investigada em 50 doentes pediátricos hipertensos > 1 mês até < 16 anos de idade, após uma administração oral, uma vez por dia, de aproximadamente 0,54 a 0,77 mg/kg de losartan (doses médias).

Os resultados demonstraram que o metabolito activo forma-se a partir do losartan em todos os grupos de idades. Os resultados demonstraram parâmetros farmacocinéticos do losartan aproximadamente similares após uma administração oral em bebés e crianças dos 12-36 meses, crianças em idade pré-escolar, criança em idade escolar e adolescentes. Os parâmetros farmacocinéticos para o metabolito foram amplamente diferentes entre os grupos etários. Ao comparar as crianças em idade pré-escolar com os adolescentes estas diferenças tornaram-se estatisticamente significativas. A exposição em bebés/crianças dos 12-36 meses foi comparativamente elevada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia geral, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Em estudos de toxicidade de dose repetida, a administração de losartan induziu uma diminuição nos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), um aumento na N-ureia sérica e aumentos ocasionais na creatinina sérica, uma diminuição no peso do coração (sem correlação histológica) e alterações gastrointestinais (lesões da membrana mucosa, úlceras, erosões, hemorragias). Tal como outras substâncias que afectam directamente o sistema renina-angiotensina, losartan demonstrou induzir reacções adversas no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e malformações.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cada comprimido contém os seguintes ingredientes inactivos:

celulose microcristalina (E460)

lactose monohidratada

amido de milho prégelatinizado

estearato de magnésio (E572)

hidroxipropilcelulose (E463)

hipromelose (E464)

O Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg contêm as seguintes quantidades de potássio: 1,06 mg (0,027 mEq); 2,12 mg (0,054 mEq); 4,24 mg (0,108 mEq) e 8,48 mg (0,216 mEq) respectivamente.

Cozaar 12,5 mg pode também conter cera de carnaúba (E903), dióxido de titânio (E171), laca aluminada de indigotina (E132).

Cozaar 25 mg pode também conter cera de carnaúba (E903), dióxido de titânio (E171).

Cozaar 50 mg pode também conter cera de carnaúba (E903), dióxido de titânio (E171).

Cozaar 100 mg pode também conter cera de carnaúba (E903), dióxido de titânio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cozaar 12,5 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 ou 500 comprimidos. Frascos de HDPE com 100 comprimidos. Está disponível uma embalagem de titulação contendo 35 comprimidos (21 unidades de comprimidos de 12,5 mg e 14 unidades de comprimidos de 50 mg) ou 28 comprimidos (21 unidades de comprimidos de 12,5 mg e 7 unidades de comprimidos de 50 mg) em blister de PVC/PE/PVDC.

Cozaar 25 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 7 e 28 comprimidos.

Blisters de PVC/PE/PVDC selado com folha de alumínio em embalagens de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ou 500 comprimidos. Frascos de PEAD com 100 ou 300 comprimidos. Blisters de PVC/alumínio folha/nylon selados a folha de alumínio em embalagens de 10, 14 e 28 comprimidos. Está disponível uma embalagem de titulação contendo 35 comprimidos (21 unidades de comprimidos de 12,5 mg e 14 unidades de comprimidos de 50 mg) ou 28 comprimidos (21 unidades de comprimidos de 12,5 mg e 7 unidades de comprimidos de 50 mg) em blister de PVC/PE/PVDC.

Cozaar 100 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selado com folha de alumínio em embalagens de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos. Frascos de PEAD com 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{DD/MM/AAAA} {DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar 12,5 mg em blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 ou 500 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o blister na embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister para o Cozaar 12,5 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar 12,5 mg em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos revestidos por película. Ver folheto informativo para informação adicional.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo do frasco para o Cozaar 12,5 mg em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

N/A

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar 25 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 25 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o blister na embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister para o Cozaar 25 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 25 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar 50 mg em blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 50 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ou 500 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o blister na embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister para o Cozaar 50 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 50 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar 50 mg em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 50 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 ou 300 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo do frasco para o Cozaar 50 mg em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 50 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 ou 300 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar 100 mg em blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 100 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

manter o blister na embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister para o Cozaar 100 mg comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 100 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar 100 mg em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 100 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar 100 mg em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 100 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo do frasco para o Cozaar 100 mg em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar 100 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior para o Cozaar 12,5 mg e 50 mg (embalagem de titulação)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cozaar 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cozaar50 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada Cozaar 12,5 mg comprimidos revestidos por película contém 12,5 mg de losartan de potássio.

Cada Cozaar 50 mg comprimidos revestidos por película contém 50 mg de losartan de potássio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem de iniciação de 28 dias

Cada embalagem contém um total de 35 comprimidos:

21 comprimidos revestidos por película de 12,5 mg e 14 comprimidos revestidos por película de 50 mg de losartan de potássio.

Cada embalagem contém um total de 28 comprimidos:

21 comprimidos revestidos por película de 12,5 mg e 7 comprimidos revestidos por película de 50 mg de losartan de potássio.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

Conservar o blister na embalagem de exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente] *[For referral procedures]*

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**Tríptico****Blister para o Cozaar 12,5 mg comprimidos revestidos por película****Blister para o Cozaar 50 mg comprimidos revestidos por película****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cozaar 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cozaar50 mg comprimidos revestidos por película

Losartan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

lote

5. OUTRAS

SEMANA 1

(dia 1-7)

1 comprimido = 12,5 mg por dia

Utilize este cartão primeiro

SEMANA 2

(dia 8-14)

2 comprimidos = 25 mg uma vez por dia

SEMANA 3

(dia 15-21)

1 comprimido = 50 mg por dia

SEMANA 4

(dia 22-28)

1 comprimido = 50 mg por dia

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Cozaar comprimidos revestidos por película losartan de potássio

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou o seu farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Cozaar e para que é utilizado
2. Antes de tomar Cozaar
3. Como tomar Cozaar
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Cozaar
6. Outras informações

1. O QUE É COZAAR E PARA QUE É UTILIZADO

Losartan pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como "antagonistas dos receptores de angiotensina II". A angiotensina II é uma substância produzida no organismo que se liga aos receptores nos vasos sanguíneos, causando o seu estreitamento. Esta situação resulta num aumento da pressão arterial. Losartan previne a ligação da angiotensina II a estes receptores, causando o relaxamento dos vasos sanguíneos, o que por sua vez diminui a pressão arterial. Losartan retarda o agravamento da função renal em doentes com pressão arterial elevada e diabetes tipo 2.

Cozaar é utilizado

- para tratar doentes com pressão arterial elevada (hipertensão)
- para proteger os rins em doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e evidência laboratorial de compromisso da função renal e proteínas na urina $\geq 0,5$ mg por dia (uma situação na qual a urina contém uma quantidade anormal de proteínas).
- para tratar doentes com insuficiência cardíaca crónica, quando o tratamento com medicamentos específicos chamados inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA, medicamentos usados para baixar a pressão arterial elevada) não são considerados apropriados pelo seu médico. Se a sua insuficiência cardíaca está estabilizada com um inibidor da ECA não deve ser transferido para o losartan.
- Em doentes com pressão arterial elevada e um espessamento do ventrículo esquerdo, Cozaar demonstrou reduzir o risco de acidente vascular cerebral ("indicação LIFE").

2. ANTES DE TOMAR COZAAR

Não tome Cozaar

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao losartan ou a qualquer outro componente deste medicamento.
- se tem compromisso grave da função hepática

- se está grávida, suspeita que está grávida ou está a planear engravidar (ver também Gravidez e aleitamento),
- se está a amamentar.

Tome especial cuidado com Cozaar

É importante que diga ao seu médico antes de tomar Cozaar:

- se tem antecedentes de angioedema (inchaço da cara, lábios, garganta e/ou língua) (ver também a secção 4 Efeitos secundários possíveis),
- se tem vômitos excessivos ou diarreia, que levam a uma perda extrema de líquidos e/ou sal do seu corpo,
- se está a tomar diuréticos (medicamentos que aumentam a quantidade de água que passa através dos seus rins) ou está sob uma dieta de restrição de sal levando a uma perda extrema de líquidos e sal do seu corpo (ver secção 3. "Posologia em grupos especiais de doentes"),
- se sabe que tem estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos que levam aos rins, ou se recebeu recentemente um transplante renal,
- se a sua função hepática está comprometida (ver secções 2. "Não tome losartan" e 3. "Posologia em grupos especiais de doentes"),
- se tem insuficiência cardíaca com ou sem compromisso renal ou concomitantes arritmias cardíacas graves ameaçadoras da vida. É necessária precaução especial quando é tratado simultaneamente com um bloqueador beta,
- se tem problemas nas válvulas do coração ou no músculo do coração,
- se tem doença coronária (causada por uma diminuição da circulação sanguínea no coração) ou doença vascular cerebral (causada por uma diminuição da circulação sanguínea no cérebro),
- se sofre de hiperaldosteronismo primário (uma síndrome associada ao aumento da secreção da hormona aldosterona pela glândula suprarrenal, causada por uma anomalia da glândula).

Tomar Cozaar com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou suplementos à base de plantas e produtos naturais.

Tome especial cuidado se está a tomar qualquer dos seguintes medicamentos em simultâneo com o tratamento com Cozaar:

- outros medicamentos para baixar a pressão arterial que podem ter um efeito adicional na redução da pressão arterial. A pressão arterial pode também baixar com um dos seguintes fármacos/classe de fármacos: antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina,
- medicamentos que retêm o potássio, ou que podem aumentar os valores de potássio (por ex. suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou medicamentos poupadores de potássio tais como alguns diuréticos[amilorida, triamtereno, espirolactona] ou heparina),
- medicamentos anti-inflamatórios não esteróides tais como a indometacina, incluindo os inibidores da Cox-2 (medicamentos que reduzem a inflamação e que podem ser usados para ajudar a aliviar as dores) uma vez que podem diminuir o efeito do losartan na redução da pressão arterial.

Se a sua função renal estiver comprometida, a utilização concomitante destes medicamentos pode conduzir a um agravamento da função renal,

Os medicamentos que contêm lítio não devem ser tomados em associação com losartan sem uma cuidadosa supervisão do seu médico. Podem ser necessárias medidas de precaução especiais (ex. análises ao sangue).

Tomar Cozaar com alimentos e bebidas

Cozaar pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Não deve tomar losartan nas primeiras 12 semanas de gravidez e não pode mesmo tomar losartan após a décima terceira semana, uma vez que, a sua utilização durante a gravidez pode ter efeitos nocivos para o bebé. Se engravidar durante o tratamento com losartan fale com o seu médico imediatamente. Uma mudança para um tratamento alternativo adequado deve ser realizada anteriormente a uma gravidez planeada. Não pode tomar losartan se estiver a amamentar. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Utilização e crianças e adolescentes

O Cozaar foi estudado em crianças. Para mais informações fale com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Cozaar na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

É pouco provável que Cozaar interfira com a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, como muitos outros medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial elevada, o losartan pode causar tonturas e sonolência em algumas pessoas. Se sentir tonturas ou sonolência, deve consultar o seu médico antes de praticar estas actividades.

Informações importantes sobre alguns componentes de Cozaar

Cozaar contém lactose monohidratada. Se lhe foi dito pelo médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR COZAAR

Tomar Cozaar sempre de acordo com as indicações do médico. O seu médico irá indicar a dose apropriada de Cozaar, dependendo do seu estado de saúde e de outros medicamentos que esteja a tomar. É importante que continue a tomar Cozaar durante o tempo que o seu médico considerar necessário, a fim de manter o controlo da sua pressão arterial.

Doentes com Pressão Arterial Elevada

O tratamento inicia-se habitualmente com 50 mg de losartan (um comprimido de Cozaar 50 mg) uma vez por dia. O efeito máximo de redução da pressão arterial deve ser alcançado 3-6 semanas após o início do tratamento. Em alguns doentes a dose pode mais tarde ser aumentada para 100 mg (dois comprimidos de Cozaar 50 mg) uma vez por dia.

Se tem a impressão que o efeito de losartan é muito forte ou muito fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Doentes com pressão arterial elevada e Diabetes tipo 2

O tratamento inicia-se habitualmente com 50 mg de losartan (um comprimido de Cozaar 50 mg) uma vez por dia. A dose pode mais tarde ser aumentada para 100 mg (dois comprimidos de Cozaar 50 mg) uma vez por dia, dependendo da resposta da pressão arterial.

Os comprimidos de losartan podem ser administrados com outros medicamentos antihipertensores (por ex., diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa-ou beta-adrenérgicos e fármacos de acção central) e também com insulina e outros medicamentos hipoglicemiantes frequentemente utilizados (por ex., sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

Doentes com Insuficiência Cardíaca

O tratamento inicia-se habitualmente com 12,5 mg de losartan (um comprimido de Cozaar 12,5 mg) uma vez por dia. Geralmente, a dose deve ser aumentada de forma gradual semanalmente (i.e. 12,5 mg por dia durante a primeira semana, 25 mg por dia durante a segunda semana, 50 mg por dia durante a

terceira semana) até alcançar a dose de manutenção habitual de 50 mg de losartan (um comprimido de Cozaar 50 mg) uma vez por dia, de acordo com o seu estado de saúde.

No tratamento da insuficiência cardíaca, o losartan é frequentemente associado a um diurético (medicamento que aumenta a quantidade de água que passa através dos seus rins) e/ ou digitálicos (medicamentos que ajudam a tornar o seu coração mais forte e eficiente) e/ou um bloqueador beta.

Posologia em grupos especiais de doentes

O seu médico pode aconselhar uma dose mais baixa, especialmente ao iniciar o tratamento em alguns doentes, tais como os que são tratados com doses altas de diuréticos, em doentes com compromisso hepático ou em doentes com mais de 75 anos. A utilização de losartan não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção “Não tome losartan”).

Administração

Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água. Deve tentar tomar o seu medicamento sempre à mesma hora, todos os dias. É importante que continue a tomar Cozaar durante o tempo que o seu médico considerar necessário.

Se tomar mais Cozaar do que deveria

Se acidentalmente tomar comprimidos a mais, ou se uma criança engolir alguns, contacte o seu médico imediatamente. Os sintomas de dose excessiva são pressão arterial baixa, batimento cardíaco aumentado, ou possibilidade de batimento cardíaco diminuído.

Caso se tenha esquecido de tomar Cozaar

Se acidentalmente se esqueceu de uma dose diária, retome o esquema habitual no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Se tem dúvidas adicionais sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Cozaar pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos, pare de tomar Cozaar Comp comprimidos e informe imediatamente o seu médico ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo:

Uma reacção alérgica grave (erupção, comichão, inchaço da face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade a engolir ou a respirar).

Este é um efeito secundário grave mas raro, que afecta mais de 1 em 10.000 doentes, mas menos de 1 em 1.000 doentes. Pode necessitar de assistência médica urgente ou hospitalização.

Os efeitos secundários dos medicamentos são classificados da seguinte forma:

muito frequentes:	ocorrem em mais de 1 de 10 doentes
frequentes:	ocorrem em 1 de 100 a 1 de 10 doentes
pouco frequentes:	ocorrem em 1 de 1.000 a 1 de 100 doentes
raros:	ocorrem em 1 de 10.000 a 1 de 1000 doentes
muito raros:	ocorrem em menos de 1 de 10.000 doentes
não conhecidos	(não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis)

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados com Cozaar:

Frequentes:

- tonturas
- pressão arterial baixa (hipotensão)
- debilidade
- fadiga
- falta de açúcar sangue (hipoglicémia),
- excesso de potássio no sangue (hipercaliémia)

Pouco frequentes:

- sonolência,
- dor de cabeça,
- distúrbios do sono,
- sensação de aumento dos batimentos cardíacos (palpitações)
- dor no peito grave (angina de peito)
- pressão arterial baixa (especialmente após perda excessiva de água dos vasos sanguíneos do corpo por ex., em doentes com insuficiência cardíaca grave ou em tratamento com doses elevadas de diuréticos),
- efeitos ortostáticos relacionados com a dose tais como diminuição da pressão arterial após se levantar de posição deitada ou sentada,
- falta de ar (dispneia),
- dor abdominal,
- prisão de ventre
- diarreia,
- náuseas,
- vômitos
- urticária,
- comichão (prurido),
- erupção cutânea,
- inchaço localizado (edema).

Raros:

- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite incluindo púrpura de Henoch-Schonlein),
- sensação de entorpecimento ou formigueiro (parestesia),
- desmaio (síncope)
- ritmo cardíaco muito rápido e irregular (fibrilhação auricular) acidente vascular cerebral (AVC)
- inflamação do fígado (hepatite)
- valores elevados no sangue de alanina aminotransferase (ALT), geralmente reversíveis após interrupção do tratamento.

não conhecidos:

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia),
- diminuição do número de trombócitos,
- enxaqueca,
- tosse,
- anomalias da função hepática
- dor muscular e das articulações
- alterações na função renal (podem ser reversíveis após interrupção do tratamento) incluindo falência renal,
- sintomas tipo gripe,
- aumento da ureia no sangue,
- creatinina e potássio séricos em doentes com insuficiência cardíaca,

- dor nas costas e infecção do tracto urinário.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR COZAAR

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Cozaar após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar Cozaar na embalagem de origem.

Não abra o blister antes do momento de tomar o medicamento.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Cozaar

A substância activa é o losartan de potássio.

Cada comprimido de Cozaar 12,5 mg contém 12,5 mg de losartan de potássio.

Cada comprimido de Cozaar 25 mg contém 25 mg de losartan de potássio.

Cada comprimido de Cozaar 50 mg contém 50 mg de losartan de potássio.

Cada comprimido de Cozaar 100 mg contém 100 mg de losartan de potássio.

Os outros componentes são celulose microcristalina (E460), lactose monohidratada, amido de milho pré-gelatinizado, estearato de magnésio (E572), hidroxipropilcelulose (E463), hipromelose (E464).

O Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg contém as seguintes quantidades de potássio: 1,06 mg (0,027 mEq); 2,12 mg (0,054 mEq); 4,24 mg (0,108 mEq) e 8,48 mg (0,216 mEq) respectivamente.

Cozaar 12,5 mg pode também conter cera de carnaúba (E903), dióxido de titânio (E171), laca aluminada de indigotina (E132).

Cozaar 25 mg pode também conter cera de carnaúba (E903), dióxido de titânio (E171).

Cozaar 50 mg pode também conter cera de carnaúba (E903), dióxido de titânio (E171).

Cozaar 100 mg pode também conter cera de carnaúba (E903), dióxido de titânio (E171).

Qual o aspecto de Cozaar e conteúdo da embalagem

Cozaar está disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película não ranhurados contendo 12,5 mg de losartan de potássio.

Cozaar está disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película não ranhurados contendo 25 mg de losartan de potássio.

Cozaar está disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película ranhurados contendo 50 mg de losartan de potássio.

Cozaar está disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película não ranhurados contendo 100 mg de losartan de potássio.

Cozaar está disponível nas seguintes apresentações:

Cozaar 12,5 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 ou 500 comprimidos. Frascos de HDPE com 100 comprimidos. Uma embalagem de titulação com 35 comprimidos (21 comprimidos de 12,5 mg e 14 de comprimidos de 50 mg) ou 28 comprimidos (21 comprimidos de 12,5 mg e 7 comprimidos de 50 mg) em blister de PVC/PE/PVDC.

Cozaar 25 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 7 e 28 comprimidos.

Blisters de PVC/PE/PVDC selado com folha de alumínio em embalagens de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ou 500 comprimidos. Frascos de PEAD com 100 ou 300 comprimidos. Blisters de PVC/alumínio folha/nylon selados a folha de alumínio em embalagens de 10, 14 e 28 comprimidos. Está disponível uma embalagem de titulação contendo 35 comprimidos (21 unidades de comprimidos de 12,5 mg e 14 unidades de comprimidos de 50 mg) ou 28 comprimidos (21 unidades de comprimidos de 12,5 mg e 7 unidades de comprimidos de 50 mg) em blister de PVC/PE/PVDC.

Cozaar 100 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selado com folha de alumínio em embalagens de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos. Frascos de PEAD com 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

[A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Nome do Estado Membro	Denominação do Medicamento
Austria	Cosaar 12,5 mg - Filmdoublets
Austria	Cosaar 50 mg - Filmdoublets
Austria	Cosaar 100 mg - Filmdoublets
Bélgica	COZAAR 100 mg
Bélgica	COZAAR 50 MG
Bélgica	COZAAR 12,5 mg
Bélgica	COZAAR CARDIO START
Bélgica	LOORTAN 100 mg
Bélgica	LOORTAN 50 mg
Bélgica	LOORTAN 12,50 mg
Bélgica	LOORTAN CARDIO START
Bulgária	Cozaar
Chipre	COZAAR
Dinamarca	Cozaar, Cozaar Startpakke
Estónia	Cozaar, Cozaar 12,5 mg
Finlândia	Cozaar
França	Cozaar 100 mg film-coated tablets
França	Cozaar 50 mg scored coated tablets
Alemanha	CARDOPAL START 12,5 mg Filmdoublets

Alemanha	LORZAAR 100 mg Filmdabletten
Alemanha	LORZAAR 50 mg Filmdabletten
Alemanha	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmdabletten
Alemanha	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmdabletten
Alemanha	LORZAAR START 12,5 mg Filmdabletten
Alemanha	PINZAAR 100 mg Filmdabletten
Alemanha	PINZAAR 50 mg Filmdabletten
Alemanha	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmdabletten
Grécia	COZAAR
Hungria	Cozaar
Irlanda	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Irlanda	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Irlanda	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets
Itália	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Itália	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Itália	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film
Itália	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film
Itália	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Itália	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film
Itália	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film
Itália	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film
Itália	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film
Letónia	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Letónia	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Lituania	Cozaar (Losartan)
Luxemburgo	COZAAR 100 mg
Luxemburgo	COZAAR 50 MG
Luxemburgo	COZAAR 12,5 mg
Luxemburgo	COZAAR CARDIO START
Luxemburgo	LOORTAN 100 mg
Luxemburgo	LOORTAN 50 mg
Luxemburgo	LOORTAN 12,50 mg
Luxemburgo	LOORTAN CARDIO START
Malta	"Cozaar 100 mg"
Malta	pilloli miksija b'rita
	"Cozaar 50 mg"
	pilloli miksija b'rita
Holanda	Cozaar 50
Holanda	Cozaar 100
Polónia	COZAAR
Portugal	COZAAR
Portugal	COZAAR 100 mg
Portugal	COZAAR IC
Portugal	COZAAR IC – Titulação
Portugal	LORTAAN IC
Portugal	LORTAAN IC- Titulação
Portugal	LORTAAN
Portugal	LORTAAN 100mg
Roménia	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg

Eslovénia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Eslovénia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Eslovénia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Espanha	Cozaar 12,5 mg Inicio
Espanha	Cozaar 50 mg
Espanha	Cozaar 100 mg
Suécia	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Suécia	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Suécia	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Suécia	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
Reino Unido	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS
Reino Unido	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS
Reino Unido	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS
Islândia	Cozaar
Noruega	Cozaar

Este folheto foi aprovado pela última vez em