

PŘÍLOHA I

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

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vídeň Rakousko	Losartanum kalicum a hydrochlorothiazidum Cosaar Plus - Filmdabletten	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vídeň Rakousko	Fortzaar-Filmdabletten	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brusel Belgie	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brusel Belgie	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Bulharsko	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EODD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofie Bulharsko	Hyzaar	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Kypr	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	FORTZAAR	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Kypr	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	HYZAAR	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	Cozaar Comp.	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	Cozaar Comp. Forte	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nizozemsko	Fortzaar	100 mg losartanum kalicum – 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Talin 11415, Estonsko	HYZAAR	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Talin 11415, Estonsko	FORTZAAR	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Nizozemsko	Cozaar Comp	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Nizozemsko	Cozaar Comp	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Nizozemsko	Cozaar Comp Forte	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paříž Cedex 08 Francie	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paříž Cedex 08 Francie	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paříž Cedex 08 Francie	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Francie	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paříž Cedex 08 Francie	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paříž Cedex 08 Francie	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Německo	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Německo	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Německo	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Řecko	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Řecko	HYZAAR	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Řecko	HYZAAR 100/25	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapešť, Maďarsko	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapešť, Maďarsko	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Velká Británie	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbri 6, 00191 Řím, Itálie	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Itálie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Řím, Itálie	HIZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Řím, Itálie	FORZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Řím, Itálie	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Řím, Itálie	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Řím, Itálie	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg comprese rivestite con film	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Řím, Itálie	LOSAZID 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lotyšsko	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lotyšsko	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lotyšsko	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lotyšsko	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Litva	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litva	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litva	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brusel, Belgie	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brusel, Belgie	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brusel, Belgie	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Velká Británie	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Velká Británie	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Velká Británie	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar Plus 100/12,5	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Fortzaar 100/25	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Hyzaar 50/12,5	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varšava, Polsko	HYZAAR	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varšava, Polsko	HYZAAR FORTE	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko	COZAAR Plus	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko	COZAAR Plus	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko	FORTZAAR	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Heptafarma- Companhia Farmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalsko	SIAARA	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalsko	LORTAAN Plus	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalsko	LORTAAN Plus	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Portugalsko	Frosst Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinte da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d'Arcos, Portugalsko	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rumunsko	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bukurešť, Rumunsko	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimat filmat	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rumunsko	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bukurešť, Rumunsko	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimat filmat	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovinsko	HYZAAR	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovinsko	HYZAAR	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovinsko	FORTZAAR	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Španělsko	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Španělsko	Cozaar Plus	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Španělsko	Fortzaar	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Velká Británie	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Velká Británie	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Velká Británie	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets	100 mg l losartanum kalicum - 12.5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	COZAAR-COMP 50/12.5MG	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	COZAAR-COMP Forte	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nizozemsko	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Nizozemsko	Cozaar Comp	50 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Nizozemsko	Cozaar Comp	100 mg losartanum kalicum - 12,5 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Nizozemsko	Cozaar Comp Forte	100 mg losartanum kalicum - 25 mg hydrochlorothiazidum	Potahovaná tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II

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

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU COZAAR COMP. A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Přípravky Cozaar Comp. a Cozaar Comp Forte (losartan/hydrochlorothiazid) byly zahrnuty do seznamu přípravků, u nichž by měl být sjednocen souhrn údajů o přípravku, který vypracovala koordinační skupina pro postupy vzájemného uznávání a decentralizované postupy - humánní léčivé přípravky (CMD(h)) na základě čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění. Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly rozdílná rozhodnutí o schválení výše uvedených přípravků (a přípravků souvisejících názvů), uvědomilo Dánsko sekretariát výboru CHMP agentury EMA o oficiálním předložení záležitosti k posouzení podle článku 30 směrnice 2001/83/ES v platném znění, aby se vyřešily rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku vydanými jednotlivými státy a došlo tak ke sjednocení souhrnů údajů o přípravku v celé EU.

Losartan, který se podává ústy, je aktivní antagonist receptoru pro angiotenzin II (Ang-II) působící na podtyp AT1 receptoru pro angiotenzin II tak, že blokuje účinek ANG-II v kaskádě systému renin-angiotenzin (RAS). Hydrochlorothiazid (HCTZ) je thiazidové diuretikum, které se také používá jako antihypertenzivum. Diuretický účinek HCTZ snižuje objem plazmy, což vyvolává zvýšení aktivity reninu v plazmě, zvýšení sekrece aldosteronu, vylučování více iontů K^+ a HCO_3^- močí a snížení hladiny K^+ v plazmě.

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

Terapeutické indikace (oddíl 4.1 souhrnu údajů o přípravku)

- Léčba esenciální hypertenze u pacientů, u nichž nelze dosáhnout adekvátní úpravy krevního tlaku hydrochlorothiazidem nebo losartanem podávanými samostatně.

Účinnost a bezpečnost je stanovena pro indikaci „léčba esenciální hypertenze u pacientů, u nichž nelze dosáhnout adekvátní úpravy krevního tlaku hydrochlorothiazidem nebo losartanem podávanými samostatně“. Proto výbor CHMP rozhodl, že tato indikace přípravku je přípustná.

- Léčba první volby u pacientů se středním až závažným stupněm hypertenze a u pacientů se závažnou nebo velmi závažnou hypertrofií levé komory.

Výbor CHMP rozhodl, že poměr přínosů a rizik u indikace přípravku pro počáteční léčbu hypertenze s fixní kombinací dávek není příznivý, a tato indikace je proto nepřípustná.

Dostupné údaje neprokázaly, že by v rámci schválené indikace byla léčba první volby s použitím fixní kombinace dávek ve srovnání s léčebným přístupem „krok za krokem“ přínosem. Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly v počtu pacientů se závažnou hypertenzí, u kterých došlo během prvních 4 týdnů k významnému snížení krevního tlaku. Více než 50 % pacientů léčených fixní kombinací dávek, kteří dosáhli cílových hodnot krevního tlaku během 4 týdnů, nevyžadovalo použití kombinace dávek. Pro tyto pacienty (9,4 %) by při dlouhodobé léčbě s použitím fixní kombinace dávek byla léčba nadměrná. Porovnáváme-li tyto pacienty s pouhými 8,2 % pacientů, u kterých byla dosažena cílová hodnota krevního tlaku rychleji ve srovnání s léčebným přístupem „krok za krokem“, je poměr přínosů a rizik nepříznivý jak pro pacienty se závažnou hypertenzí, tak pro pacienty s mírnou až středně závažnou hypertenzí.

Vzhledem k tomu, že držitel rozhodnutí o registraci nepředložil údaje týkající se skupiny pacientů, u které by použití fixních kombinací dávek bylo přínosem z hlediska kardiovaskulárního systému, měl by být poměr přínosů a rizik u této indikace léčby první volby vyhodnocen a výbor CHMP za současného stavu tuto indikaci nepotvrzuje.

- Snížení rizika kardiovaskulární morbidity a mortality u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé srdeční komory.

Během postupu předložení záležitosti k posouzení navrhl držitel rozhodnutí o registraci změnu indikace náhradou výrazu „kardiovaskulární morbidita a mortalita“ výrazem „cévní mozková příhoda“. V minulosti byla vyhodnocena studie LIFE a na základě toho byl přípravek registrován se širším spektrem indikací, např. pro snížení kardiovaskulární morbidity a mortality (na základě součtu případů úmrtí na kardiovaskulární choroby, cévní mozkové příhody a infarktu myokardu) namísto omezení pouze na cévní mozkové příhody. Tato indikace je v současné době navržena žadatelem a byla zaregistrována v 15 členských státech EU. Důvodem pro toto rozšíření indikace je, že studie LIFE nebyla studie kontrolovaná placebem, která by zkoumala účinek na mozkovou mrtvici pouze v porovnání s placebem, ale byla provedena jako aktivně kontrolovaná studie porovnávající léčbu losartanem s léčbou atenololem, u níž byl jako primární výsledný ukazatel použit součet případů úmrtí na kardiovaskulární choroby, cévní mozkové příhody a infarkt myokardu. Tento kombinovaný výsledný ukazatel lze pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu považovat za reprezentativní a promítl se do indikací mnoha léčivých přípravků, které byly projednávány výborem CHMP (např. statinů).

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

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

Ačkoli tedy byla po většinovém hlasování na plenárním výboru CHMP navrhovaná indikace monoterapie losartanem považována za přijatelnou a je podpořena touto formulací: „snížení rizika cévní mozkové příhody u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé srdeční komory, které je zaznamenáno EKG“, platí pro fixní kombinaci dávek následující závěry:

Výbor CHMP byl znepokojen tím, že neexistují žádné údaje, které by podporovaly fakt, že u každé z obou látek v přípravku Cozaar Comp (losartan a HCTZ) byl zaznamenán přínos v požadované indikaci, jak se požaduje u *pokynech pro přípravky s fixní kombinací dávek*. Ve skupině pacientů, kterým byl podáván losartan, užívalo HCTZ 44 % osob a ve skupině pacientů, kterým byl podáván atenolol, užívalo HCTZ 38 % osob. Držitel rozhodnutí o registraci neposkytl údaje, které by prokazovaly klinický přínos u pacientů užívajících HCTZ, pokud jde o cílové klinické ukazatele, v porovnání s pacienty, kteří HCTZ neužívali. Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby předložil údaje o bezpečnosti a účinnosti pro tyto podskupiny pacientů (Losartan, Atenolol, Losartan + HCTZ, Atenolol + HCTZ) za účelem získání lepšího přehledu o tom, jak HCTZ přispívá k celkovému poměru přínosů a rizik. Preventivní indikace samotného HCTZ na základě údajů studie LIFE navíc není považována za přijatelnou.

Výbor CHMP proto zastává názor, že poměr přínosů a rizik pro indikaci snížení rizika kardiovaskulární morbidity a mortality (nebo rizika cévní mozkové příhody) u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé srdeční komory je nepříznivý a tato indikace je z hlediska fixní kombinace dávek nepřijatelná.

Oddíl 4.3 Kontraindikace

Výbor CHMP je toho názoru, že by do souhrnu údajů o přípravku ve všech členských státech měly být zahrnuty tyto kontraindikace: závažné poškození ledvin; poškození elektrolytové rovnováhy, jako je

hyponatremie, hypokalemie, hyperkalcemie, hyperurikemie; těhotenství a kojení; deficit LAPP laktázy; nedostatečnost jaterních funkcí; Addisonova choroba. Vzhledem k tomu, že činnost pediatrické pracovní skupiny ještě stále probíhá, mohou být některé závěry týkající se studií u dětí a dospívajících učiněny až po dokončení tohoto postupu.

Oddíl 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

Výbor CHMP je toho názoru, že by do souhrnu údajů o přípravku ve všech členských státech měla být zahrnuta tato upozornění: hemodialýza; pacienti černé pleti; obstrukční chlopenní vada; chirurgický zákrok/anestezie. Vzhledem k tomu, že činnost pediatrické pracovní skupiny ještě stále probíhá, mohou být některé závěry týkající se studií u dětí a dospívajících učiněny až po dokončení tohoto postupu.

Těhotenství a kojení

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

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

Vzhledem k tomu, že:

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navrhované držiteli rozhodnutí o registraci byly hodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuze v rámci výboru,

- výbor CHMP dospěl k závěru, že rozhodnutí o registraci lze sjednotit s uvedením této indikace:

- léčba hypertenze u pacientů, u nichž nelze dosáhnout adekvátní úpravy krevního tlaku losartanem nebo hydrochlorothiazidem podávanými samostatně,

- výbor CHMP dospěl k závěru, že dostupné údaje nejsou dostatečné pro podporu následujících indikací, a proto by měly být tyto indikace z rozhodnutí o registraci odstraněny:

- léčba první volby u pacientů se středním až závažným stupněm hypertenze a u pacientů s vysokým nebo velmi vysokým rizikem pro kardiovaskulární systém,
- snížení kardiovaskulární morbidity a mortality (nebo rizika cévní mozkové příhody) u hypertenzních pacientů s hypertrofií levé srdeční komory,

- užívání přípravku během těhotenství a kojení by mělo být kontraindikováno a do oddílů 4.3, 4.4 a 4.6 souhrnu údajů o přípravku a odpovídajících oddílů příbalových informací by měl být zahrnut příslušný text,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Cozaar Comp. a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Jedna tableta obsahuje jako účinné látky 50 mg losartanum (ve formě draselné soli) a 12,5 mg hydrochlorothiazidum (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Jedna tableta obsahuje jako účinné látky 100 mg losartanum (ve formě draselné soli) a 12,5 mg hydrochlorothiazidum (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Jedna tableta obsahuje jako účinné látky 100 mg losartanum (ve formě draselné soli) a 25 mg hydrochlorothiazidum (HCTZ).

Pomocná látka:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Jedna tableta obsahuje 63,13 mg monohydrátu laktosy.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Jedna tableta obsahuje 88,40 mg monohydrátu laktosy.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Jedna tableta obsahuje 126,26 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

[Doplnit národní údaje]

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Přípravek Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Žluté, oválné potahované tablety na jedné straně označené 717 a na druhé straně bez označení nebo s rýhou.

Rýha je určena pouze k usnadnění dělení tablety, čímž se usnadní polykání a není určena k dělení na stejné poloviny.

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Bílé, oválné potahované tablety na jedné straně označené 745 a na druhé straně bez označení.

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Světle žluté, oválné potahované tablety na jedné straně označené 747 a na druhé straně bez označení.

[Doplnit národní údaje]

4. Klinické údaje

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cozaar Comp je určen k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak není řádně zvládnán losartanem nebo hydrochlorothiazidem v monoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Cozaar Comp lze podávat spolu s jinými antihypertenzivy.

Přípravek Cozaar Comp je nutno zapíjet douškem vody.

Přípravek Cozaar Comp lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Hypertenze

Kombinace losartan a hydrochlorothiazid není určena k zahajovací léčbě, ale k léčbě pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně zvládnán podáváním draselné soli losartanu nebo hydrochlorothiazidu v monoterapii.

Doporučuje se titrace dávky jednotlivých složek (losartanu a hydrochlorothiazidu).

Pokud je to z klinického hlediska vhodné, lze přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci zvážit u pacientů, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven.

Obvyklá udržovací dávka přípravku Cozaar Comp je jedna tableta přípravku Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) jednou denně. U pacientů, kteří odpovídajícím způsobem na léčbu přípravkem Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg nereagují, lze dávku zvýšit na jednu tabletu přípravku Cozaar Comp 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) jednou denně. Maximální dávka je jedna tableta přípravku Cozaar Comp 100 mg/25 mg jednou denně. Obecně platí, že antihypertenzního účinku se dosáhne do tří až čtyřech týdnů po zahájení léčby. Přípravek Cozaar Comp 100/12,5 (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) je k dispozici pro ty pacienty, kteří byli titrováni na dávku 100 mg přípravku Cozaar Comp a kteří vyžadují další úpravu krevního tlaku.

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

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu 30–50 ml/min) není žádná úprava zahajovací dávky potřebná. Tablety losartanu s hydrochlorothiazidem se u pacientů na hemodialýze nedoporučují. Tablety losartan/HCTZ se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (tj. clearance kreatininu < 30 ml/min) nesmějí používat (viz bod 4.3).

Použití u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu:

Před podáním tablet losartan/HCTZ je nutno upravit depleci objemu a/nebo sodíku.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Kombinace losartan/HCTZ je u pacientů se závažnou poruchou funkce jater kontraindikována (viz bod 4.3).

Použití u starších pacientů

U starších pacientů není obvykle úprava dávky potřebná.

Použití u dětí a dospívajících (< 18 let)

U dětí a dospívajících nejsou k dispozici žádné zkušenosti z klinických hodnocení. Dětem a dospívajícím se tudíž nesmí kombinace losartan/hydrochlorothiazid podávat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na losartan, deriváty sulfonylamidu (jako je hydrochlorothiazid) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

- Hypokalcémie nebo hyperkalcémie odolné vůči léčbě
- Závažná porucha funkce jater; cholestáza a obstrukční poruchy žlučových cest
- Refrakterní hyponatrémie
- Symptomatická hyperurikémie/dna
- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)
- Závažná porucha funkce ledvin (tj. clearance kreatininu <30 ml/min)
- Anurie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Losartan

Angioedém

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

Hypotenze a deplece intravaskulárního objemu

U pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku v důsledku silné diuretické léčby, omezení příjmu solí v potravě, průjmu nebo zvracení se zvláště po první dávce může vyskytnout symptomatická hypotenze. Tyto stavy je nutno před podáním tablet přípravku Cozaar Comp upravit (viz body 4.2 a 4.3).

Poruchy rovnováhy elektrolytů

Poruchy rovnováhy elektrolytů jsou u pacientů s poruchou funkce ledvin, ať již s diabetem nebo bez něj, časté, přičemž je nutno se jimi zabývat. Plazmatické koncentrace draslíku a hodnoty clearance kreatininu musí tedy být pečlivě sledovány; zvláště musí být pečlivě sledováni pacienti se srdečním selháním a clearance kreatininu mezi 30 a 50 ml/min.

Současné používání kalium šetřících diuretik, doplňků draslíku a substitutů solí obsahujících draslík s kombinací losartan/hydrochlorothiazid se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických údajů, které prokazují významně zvýšené plazmatické koncentrace losartanu u cirhotických pacientů, musí být pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater v anamnéze přípravku Cozaar Comp podáván opatrně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou s losartanem žádné terapeutické zkušenosti. Přípravek Cozaar Comp je tudíž u pacientů se závažnou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

V důsledku inhibice renin-angiotenzinového systému byly hlášeny změny renálních funkcí, včetně selhání ledvin (zejména u pacientů, u kterých je funkce ledvin závislá na systému renin-angiotensin-aldosteron, jako jsou pacienti s těžkou srdeční nedostatečností nebo se stávající dysfunkcí ledvin). Stejně jako u jiných léků, které ovlivňují systém renin-angiotensin-aldosteron, bylo rovněž u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou této arterie vedoucí k jediné ledvině hlášeno zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu; tyto změny renálních funkcí mohou být po ukončení léčby reverzibilní. Losartan musí být u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou používán opatrně.

Transplantace ledvin

U pacientů s nedávnou transplantací ledvin nejsou žádné zkušenosti.

Primární hyperaldosteronismus

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

Koronární srdeční choroba a cerebrovaskulární choroba

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

Srdeční selhání:

U pacientů se srdečním selháním, s poruchou funkce ledvin nebo bez ní, existuje – jako u jiných léčiv ovlivňujících renin-angiotensinový systém – riziko těžké arteriální hypotenze a (často akutní) poruchy funkce ledvin.

Stenóza aorty a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

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

Etnické rozdíly

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, losartan a jiní antagonisté angiotenzinu jsou zjevně méně účinní při snižování krevního tlaku u černošské populace, než u populace jiného původu, pravděpodobně v důsledku vyšší prevalence stavů s nízkým reninem u černošské hypertenzní populace.

Těhotenství

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

Hydrochlorothiazid

Hypotenze a poruchy rovnováhy elektrolytů

Stejně jako při jakékoli jiné antihypertenzní léčbě se u některých pacientů může objevit symptomatická hypotenze. Pacienty je nutno sledovat s ohledem na klinické projevy nerovnováhy tekutin a elektrolytů, např. depleci objemu, hyponatrémii, hypochloremickou alkalózu, hypomagnesémii nebo hypokalémii, které se mohou objevit při přidruženém průjmu nebo zvracení. U takových pacientů je nutno v příslušných intervalech provádět pravidelné stanovování sérových elektrolytů. Při horkém počasí se u edematózních pacientů může objevit diluční hyponatrémie.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může zhoršit glukózovou toleranci. Může být potřebné upravit dávku antidiabetik, včetně inzulínu (viz bod 4.5). Během léčby thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

Thiazidy mohou snižovat vylučování vápníku močí a mohou tak způsobit přechodné a mírné zvýšení sérového vápníku. Výrazná hyperkalcémie může být projevem skryté hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před prováděním testů funkce příštítné žlázy vysadit.

Léčbu thiazidovými diuretiky mohou provázet zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridů.

Léčba thiazidy může u některých pacientů vyvolat hyperurikémii a/nebo dnu. Jelikož losartan hladiny kyseliny močové snižuje, kombinace losartanu s hydrochlorothiazidem diuretiky navozenou hyperurikémii oslabuje.

Porucha funkce jater

Thiazidy je nutno u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivní chorobou jater používat opatrně, protože mohou vyvolat intrahepatickou cholestázu a protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou vyvolat hepatické kóma.

Přípravek Cozaar Comp je u pacientů se závažnou poruchou funkce jater kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Jiné

U pacientů léčených thiazidy se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce, a to bez ohledu na to, zda mají alergii nebo bronchiální astma v anamnéze. Při používání thiazidů byla hlášena exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematosus.

Pomocná látka

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmějí tento přípravek užívat (viz bod 6.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Losartan

Bylo hlášeno, že rifampicin a flukonazol snižují hladiny aktivního metabolitu. Klinické důsledky těchto interakcí nebyly hodnoceny.

Jako je tomu u jiných léčiv, která blokují angiotensin II nebo jeho účinky, současné podávání kalium šetřících diuretik (např. amilorid, triamteren, spironolakton), suplementace draslíkem nebo podávání substitutů solí obsahujících draslík, může vést ke zvýšení sérových hladin draslíku. Komedikace se nedoporučuje.

Jako u jiných léčiv ovlivňujících vylučování sodíku, může být sníženo vylučování lithia. Pokud se mají soli lithia podávat spolu s antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být sérové hladiny lithia pečlivě sledovány.

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

U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin léčených nesteroidními antirevmatiky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2, může současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II vést k dalšímu zhoršení renálních funkcí. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní.

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

Hydrochlorothiazid

Při současném podávání mohou s thiazidovými diuretiky interagovat následující léčiva:

Alkohol, barbituráty, anodyna nebo antidepresiva:

Může se objevit potenciace ortostatické hypotenze.

Antidiabetika (perorální a inzulin):

Léčba thiazidy může ovlivnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být potřebná. Metformin je nutno používat opatrně kvůli riziku laktátové acidózy navozenému možným funkčním selháním ledvin souvisejícím s hydrochlorothiazidem.

Jiná antihypertenziva:

Aditivní účinek.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice

Absorpce hydrochlorothiazidu je za přítomnosti aniontových iontoměničových pryskyřic zhoršena. Jednotlivé dávky buď cholestyraminu nebo kolestipolových pryskyřic vážou hydrochlorothiazid a snižují jeho absorpci z gastrointestinálního traktu až o 85, respektive 43 procent.

Kortikosteroidy, ACTH

Zesílená deplece elektrolytů, zejména hypokalémie.

Presorické aminy (např. adrenalin)

Možnost snížení odpovědi na presorické aminy, která nicméně není dostatečná k vyloučení jejich použití.

Periferní myorelaxancia, nedepolarizující (např. tubokurarin)

Možnost zesílení citlivosti na myorelaxancia.

Lithium

Diuretika snižují renální clearance lithia a přinášejí vysoké riziko lithiové toxicity; současné používání se nedoporučuje.

Léčivé přípravky používané při léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)

Úprava dávky urikosurik může být nezbytná, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Zvýšení dávek probenecidu nebo sulfinpyrazonu může být nezbytné. Současné podávání thiazidu může zvýšit incidenci hypersenzitivních reakcí na allopurinol.

Anticholinergika (např. atropin, biperiden)

Zvýšení biologické dostupnosti thiazidových diuretik prostřednictvím snížení gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexát)

Thiazidy mohou snižovat renální exkreci cytotoxických přípravků a potencovat jejich myelosupresivní účinky.

Salicyláty

V případě vysokých dávek salicylátů může hydrochlorothiazid zesilovat toxické účinky salicylátů na centrální nervový systém.

Methyldopa

Existují ojedinělá hlášení hemolytické anémie vyskytnuvší se při současném podávání hydrochlorothiazidu a methyldopy.

Cyklosporin

Současná léčba cyklosporinem může zvyšovat riziko hyperurikémie a komplikací dnavého typu.

Digitalisové glykosidy

Thiazidy navozená hypokalémie nebo hypomagnesémie může usnadnit nástup digitalisem navozených srdečních arytmií.

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku

Pravidelné sledování sérového draslíku a EKG se doporučuje při podávání kombinace losartan/hydrochlorothiazid s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérového draslíku (např. digitalisové glykosidy a antiarytmika) a s následujícími léčivými přípravky navozujícími torsades de pointes (komorová tachykardie) (včetně některých antiarytmik), hypokalémie je predisponujícím faktorem torsades de pointes (komorové tachykardie):

- Antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid).
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).

- Některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol).
- Jiné (např. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erythromycin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, i.v. vinkamin).

Vápníkové soli

Thiazidová diuretika mohou zvyšovat hladiny sérového vápníku v důsledku sníženého vylučování. Pokud musejí být doplňky vápníku předepisovány, musí být hladiny vápníku v séru monitorovány a podle toho musí být dávkování vápníku upraveno.

Interakce s laboratorními testy

Kvůli účinkům na metabolismus vápníku mohou thiazidy interferovat s testy funkce příštítné žlázy (viz bod 4.4).

Karbamazepin

Riziko symptomatické hyponatrémie. Vyžaduje se klinické a biologické monitorování.

Jodované kontrastní látky

V případě diuretiky navozené dehydratace je zde zvýšené riziko akutního selhání ledvin, zvláště při vysokých dávkách jodovaného přípravku.

Pacienti musí být před podáním rehydratováni.

Amfotericin B (parenterální), kortikosteroidy, ACTH nebo stimulační laxativa

Hydrochlorothiazid může zesilovat nerovnováhu elektrolytů, zejména hypokalémii.

4.6 Těhotenství a kojení

- Těhotenství
- Použití přípravku Cozaar Comp v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje (viz bod 4.4). Použití přípravku Cozaar Comp ve 2. a 3. trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba losartanem musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby. Je známo, že expozice losartanem během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie). (Viz také bod 5.3.)

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

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

Hydrochlorothiazid může snižovat jak plazmatický objem, tak průtok krve dělohou a placentou. Thiazidy prostupují placentální bariérou a objevují se pupečnickové krvi. Mohou způsobit fatální poruchy rovnováhy elektrolytů a případně další reakce, které byly pozorovány u dospělých. Po léčbě matek thiazidy byly hlášeny případy trombocytopenie u novorozenců a fetální nebo novorozenecká žloutenka.

Kojení

Není známo, zda se losartan vylučuje do lidského mateřského mléka. Losartan se však vylučuje do mateřského mléka potkanů. Thiazidy do mateřského mléka prostupují a mohou inhibovat kojení. Kvůli

potenciálnímu vzniku nežádoucích účinků u kojence je přípravek Cozaar Comp během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Tam, kde je to příhodné jsou nežádoucí účinky uvedené dále klasifikovány podle třídy orgánových systémů za použití následující konvence:

velmi časté: $\geq 1/10$

časté: $\geq 1/100, < 1/10$

méně časté: $\geq 1/1\,000, \leq 1/100$

vzácné: $\geq 1/10\,000, \leq 1/1\,000$

velmi vzácné: $\leq 1/10\,000$

není známo: $\leq 1/10\,000$

(z dostupných údajů nelze určit).

V klinických hodnoceních provedených s kombinací draselná sůl losartanu a hydrochlorothiazid nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto kombinaci. Nežádoucí účinky byly omezeny na nežádoucí účinky dosud hlášené u draselné soli losartanu a/nebo hydrochlorothiazidu.

V kontrolovaných klinických hodnoceních při esenciální hypertenzi byla závrať jediným nežádoucím účinkem hlášenou jako související s účinnými látkami, která se vyskytla s incidencí vyšší než u placebo u 1 % nebo více pacientů léčených losartanem a hydrochlorothiazidem.

Kromě těchto účinků jsou zde další následující nežádoucí účinky hlášené po zavedení na trh:

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: hepatitida

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Vzácné: hyperkalémie, zvýšení ALT

Dalšími nežádoucími účinky, které byly pozorovány u jedné ze složek a které mohou být potenciálními nežádoucími účinky u kombinace draselná sůl losartanu/hydrochlorothiazid jsou následující:

Losartan

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: anémie, Henoch-Schönleinova purpura, ekchymóza, hemolýza

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaktické reakce, angioedém, kopřivka

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: anorexie, dna

Psychiatrické poruchy

Časté: nespavost

Méně časté: úzkost, úzkostná porucha, panická porucha, zmatenost, deprese, abnormální sny, poruchy spánku, ospalost, zhoršení paměti

Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy, závrať

Méně časté: nervozita, parestázie, periferní neuropatie, tremor, migréna, synkopa

Oční poruchy

Méně časté: rozostřené vidění, pálení/píchání v oku, konjunktivitida, pokles ostrosti vidění

Ušní poruchy

Méně časté: vertigo, tinnitus

Srdeční poruchy

Méně časté: hypotenze, ortostatická hypotenze, sternalgie, angina pectoris, AV blokáda stupně II, cerebrovaskulární příhoda, infarkt myokardu, palpitace, arytmie (fibrilace síní, sinusová bradykardie, tachykardie, komorová tachykardie, fibrilace komor)

Cévní poruchy

Méně časté: vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: kašel, infekce horních cest dýchacích, ucpaní nosu, sinusitida, sinusová porucha

Méně časté: faryngeální dyskomfort, faryngitida, laryngitida, dušnost, bronchitida, epistaxe, rhinitida, respirační kongesce

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolesti břicha, nauzea, průjem, dyspepsie

Méně časté: zácpa, bolest zubů, sucho v ústech, flatulence, gastritida, zvracení

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: abnormality jaterních funkcí

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: alopecie, dermatitida, suchá kůže, erythema, zarudnutí, fotosenzitivita, pruritus, vyrážka, kopřivka, pocení

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Časté: svalové křeče, bolesti v zádech, bolesti v nohou, myalgie

Méně časté: bolesti v paži, otok kloubů, bolesti v koleně, bolesti kosterního svalstva, bolesti v rameni, ztuhlost, artralgie, artritida, koxalgie, fibromyalgie, svalová slabost

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: nokturie, časté nutkání na močení, infekce močových cest

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

Méně časté: snížené libido, impotence

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: astenie, únava, bolest na hrudi

Méně časté: edém obličeje, horečka

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Časté: hyperkalémie, mírné snížení hematokritu a hemoglobinu

Méně časté: mírné zvýšení sérových hladin močoviny a kreatininu

Velmi vzácné: zvýšení jaterních enzymů a bilirubinu

Hydrochlorothiazid

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopenie, purpura, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaktické reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: anorexie, hyperglykémie, hyperurikémie, hypokalémie, hyponatrémie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: insomnie

Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy

Oční poruchy

Méně časté: přechodné rozostřené vidění, xanthopsie

Cévní poruchy

Méně časté: nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dechová tíseň včetně pneumonitidy a plicního edému

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: sialoadenitida, spasmy, podráždění žaludku, nauzea, zvracení, průjem, zácpa

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: žloutenka (intrahepatická cholestáza), pankreatitida

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: fotosenzitivita, urticaria, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy pohybového ústrojí a pojivové tkáně

Méně časté: svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: glykosurie, intersticiální nefritida, renální dysfunkce, selhání ledvin

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: horečka, závrat

4.9 Předávkování

K léčbě předávkování přípravkem Cozaar Comp nejsou k dispozici žádné specifické informace. Léčba je symptomatická a podpůrná. Léčbu přípravkem Cozaar Comp je nutno vysadit a pacienta pečlivě sledovat. Navržená opatření zahrnují navození zvracení, pokud k požití došlo nedávno, a nápravu dehydratace, elektrolytové nerovnováhy, hepatického kómatu a hypotenze pomocí zavedených postupů.

Losartan

O předávkování u lidí jsou k dispozici jen omezené údaje. Nejpravděpodobnějšími projevy předávkování by byla hypotenze a tachykardie; bradykardie se může vyskytnout v důsledku parasympatické (vagové) stimulace. Pokud by se vyskytla symptomatická hypotenze, je nutno zahájit podpůrnou léčbu.

Ani losartan, ani jeho aktivní metabolit nelze odstranit hemodialýzou.

Hydrochlorothiazid

Nejčastějšími pozorovanými příznaky a symptomy jsou příznaky a symptomy zapříčiněné deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratace v důsledku nadměrné diurézy. Pokud byl rovněž podán digitalis, může hypokalémie zesílit akutní srdeční arytmiie.

Míra, do jaké je hydrochlorothiazid odstraňován hemodialýzou, nebyla stanovena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinace obsahující antagonistu receptoru angiotensinu II (typ AT₁)- a thiazidové diuretikum, antihypertenzivum ATC kód: C09DA01

Kombinace losartan – hydrochlorothiazid

Ukázalo se, že složky přípravku Cozaar Comp mají na snižování krevního tlaku aditivní účinek, kdy krevní tlak snižují větší měrou, než každá ze složek samostatně. Má se za to, že tento účinek je výsledkem komplementárního působení obou složek. Dále hydrochlorothiazid v důsledku svého diuretického účinku zvyšuje aktivitu reninu v plasmě, zvyšuje sekreci aldosteronu, snižuje sérový draslík a zvyšuje hladiny angiotensinu II. Podávání losartanu blokuje všechny fyziologicky relevantní účinky angiotensinu II a prostřednictvím inhibice aldosteronu může mít sklon k oslabení ztrát draslíku doprovázejících podávání diuretika.

Bylo ukázáno, že losartan má mírný a přechodný urikosurický účinek. U hydrochlorothiazidu bylo ukázáno, že způsobuje mírná zvýšení močové kyseliny; kombinace losartanu a hydrochlorothiazidu má sklon oslabovat diuretikem navozenou hyperurikémii.

Antihypertenzní účinek přípravku Cozaar Comp je zachován po dobu 24 hodin. V klinických hodnoceních trvajících alespoň jeden rok byl antihypertenzní účinek při trvalé léčbě zachován. Navzdory významnému poklesu krevního tlaku nemělo podávání přípravku Cozaar Comp žádný klinicky významný vliv na srdeční tep. V klinických hodnoceních byl po 12 týdnech léčby kombinací losartan 50 mg/hydrochlorothiazid 12,5 mg minimální diastolický krevní tlak v sedě snížen v průměru až o 13,2 mmHg.

Přípravek Cozaar Comp je účinný při snižování krevního tlaku u mužů i žen, černošských i nečernošských a u mladších (<65 let) i starších (≥65 let) pacientů, přičemž je účinný při všech stupních hypertenze.

Losartan

Losartan je synteticky připraveným perorálním antagonistou receptoru angiotensinu-II (typy AT₁). Angiotensin II, což je mocný vasokonstriktor, je primárním aktivním hormonem renin/angiotensinového systému a důležitou determinantou patofyziologie hypertenze. Angiotensin II se váže na receptor AT₁, který se nachází v mnohých tkáních (např. hladké svaloviny cév, nadledvinkách, ledvinách a v srdci) a který vykazuje několik důležitých biologických funkcí, včetně

vasokonstrikce a uvolnění aldosteronu. Angiotensin II rovněž stimuluje proliferaci buněk hladké svaloviny.

Losartan selektivně blokuje receptor AT_1 . *In vitro* a *in vivo* losartan a jeho farmakologicky aktivní karboxylový metabolit E-3174 blokují všechny fyziologicky relevantní účinky angiotensinu II, bez ohledu na zdroj nebo cestu jeho syntézy.

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

Během podávání losartanu vede vyloučení negativní zpětné vazby na vylučování reninu zprostředkované angiotensinem II ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (plasma renin activity – PRA). Zvýšení PRA vede ke zvýšení angiotensinu II v plazmě. Navzdory těmto zvýšením jsou antihypertenzní aktivita a pokles plazmatických koncentrací aldosteronu zachovány, což ukazuje na účinnou blokádu receptoru angiotensinu II. Po vysazení losartanu poklesly hladiny PRA a angiotensinu II během 3 dnů na výchozí hodnoty.

Jak losartan, tak jeho hlavní aktivní metabolit, mají mnohem vyšší afinitu k receptoru AT_1 , než k receptoru AT_2 . Aktivní metabolit je v hmotnostním vyjádření 10- až 40krát účinnější než losartan.

Ve studii specificky navržené k vyhodnocení incidence kašle u pacientů léčených losartanem v porovnání s pacienty léčenými ACE inhibitory byla incidence kašle hlášeného pacienty léčenými losartanem nebo hydrochlorothiazidem podobná a byla významně nižší než u pacientů léčených ACE inhibitorem. Kromě toho v celkové analýze 16 dvojitě zaslepených klinických hodnocení na 4 131 pacientech byla incidence spontánně hlášeného kašle u pacientů léčených losartanem podobná (3,1 %) incidenci u pacientů léčených placebem (2,6 %) nebo hydrochlorothiazidem (4,1 %), zatímco incidence u ACE inhibitorů byla 8,8 %.

U nediabetických hypertenzních pacientů s proteinurií podávání draselné soli losartanu významně snižuje proteinurii, frakční exkreci albuminu a IgG. Losartan zachovává míru glomerulární filtrace a snižuje filtrační frakci. Obecně losartan způsobuje snížení hladiny kyseliny močové v séru (obvykle $<0,4$ mg/dl), což při chronické léčbě přetrvávalo.

Losartan neměl žádný vliv na autonomní reflexy a neměl žádný trvalý vliv na plazmatický noradrenalin.

U pacientů se selháním levé komory navodily dávky losartanu 25 mg a 50 mg pozitivní hemodynamické a neurohormonální účinky vyznačující se zvýšením srdečního indexu a poklesem zaklíněného tlaku v plicních kapilárách, systémové cévní rezistence, průměrné hodnoty systémového arteriálního tlaku a srdečního tepu a snížením cirkulujících hladin aldosteronu a noradrenalinu. Výskyt hypotenze byl u těchto pacientů se selháním srdce závislý na dávce.

Hypertenzní studie

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

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

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

Studie LIFE

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

Střední doba délky následného pozorování byla 4,8 roku.

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidů není zcela znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů, přičemž přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridového iontu v přibližně ekvivalentních množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plasmy, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu a zvyšuje vylučování aldosteronu s následnými zvýšeními ztrát draslíku a hydrogenuhličitanů močí, a snižuje sérové hladiny draslíku. Spojení renin-aldosteron je zprostředkováno angiotensinem II a proto současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II má sklon k tlumit ztráty draslíku spojené s thiazidovými diuretiky.

Po perorálním podání začne diuréza do 2 hodin, maxima dosahuje za 4 hodiny a trvá asi 6 až 12 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu až 24 hodin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Losartan

Po perorálním podání se losartan dobře vstřebává a podstupuje metabolismus prvního průchodu játry, přičemž se vytváří aktivní karboxylový metabolit a další neúčinné metabolity. Systémová biologická dostupnost losartanu v tabletách je asi 33 %. Průměrné hodnoty maximálních koncentrací losartanu se dosáhne během jedné hodiny a jeho účinného metabolitu během 34 hodin. Podávání léku se standardizovaným jídlem nemělo na koncentraci losartanu v plazmě žádný klinicky významný vliv.

Distribuce

Losartan

Jak losartan, tak jeho aktivní metabolit jsou z ≥ 99 % vázány na bílkoviny plazmy, především na albumin. Distribuční objem losartanu je 34 litrů. Studie na potkanech ukazují, že losartan prostupuje hematoencefalickou bariérou velmi špatně, pokud vůbec.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid prostupuje placentální bariérou, ale neprostupuje hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Biotransformace

Losartan

Asi 14 % intravenózně či perorálně podané dávky losartanu se přeměňuje na účinný metabolit. Po perorálním a intravenózním podání draselné soli losartanu značeného C^{14} je oběh radioaktivity v plazmě přisuzován především losartanu a jeho účinnému metabolitu. Asi u 1 % sledovaných jedinců byla zjištěna minimální přeměna losartanu na účinný metabolit.

Kromě aktivního metabolitu se tvoří inaktivní metabolity, včetně dvou hlavních metabolitů tvořených hydroxylací butylového postranního řetězce a vedlejšího metabolitu, N-2 tetrazolglukuronidu.

Eliminace

Losartan

Plazmatická clearance losartanu je asi 600 ml/min a jeho účinného metabolitu 50 ml/min. Renální clearance losartanu je asi 74 ml/min a jeho aktivního metabolitu 26 ml/min. Při perorálním podávání losartanu se přibližně 4 % dávky vyloučí v nezměněné podobě močí a asi 6 % dávky se vyloučí močí v podobě účinného metabolitu. Farmakokinetika losartanu a jeho aktivního metabolitu je v rozmezí dávek až do 200 mg draselné soli losartanu, podané perorálně, lineární.

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

Losartan a jeho metabolity jsou vylučovány jak močí, tak žlučí. Po perorální dávce losartanu značeného C^{14} člověku se okolo 35 % radioaktivity objeví v moči a 58 % ve stolici.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Při sledování plazmatických hladin po dobu alespoň 24 hodin bylo zjištěno, že plazmatický poločas se pohybuje mezi 5,6 a 14,8 hodinami. Za 24 hodin je nezměněno vyloučeno alespoň 61 procent perorálně podané dávky.

Individuální rozdíly u pacientů

Kombinace losartan – hydrochlorothiazid

Plazmatické koncentrace losartanu a jeho aktivního metabolitu a absorpce hydrochlorothiazidu u starších hypertoniků nejsou významně odlišné od plazmatických koncentrací u mladých hypertoniků.

Losartan

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

Ani losartan, ani jeho aktivní metabolit nelze hemodialýzou odstranit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neodhalují žádná specifická rizika pro lidi na základě konvenčních studií obecné farmakologie, genotoxicity a kancerogenního potenciálu. Toxický potenciál kombinace losartan/hydrochlorothiazid byl hodnocen v chronických studiích toxicity trvajících až šest měsíců na

potkanech a psech po perorálním podání, přičemž změny pozorované v těchto studiích kombinace byly hlavně navozeny losartanovou složkou. Podávání kombinace losartan/hydrochlorothiazid navodilo pokles parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), vzestup močovinového dusíku v séru, pokles hmotnosti srdce (bez histologického korelátu) a gastrointestinální změny (slizniční léze, vředy, eroze a hemoragie). U potkanů nebo králíků ošetřovaných kombinací losartan/hydrochlorothiazid nebyl zjištěn žádný důkaz teratogenity. Fetální toxicita u potkanů, jak je doloženo mírným vzestupem nadpočetných žeber u generace F₁, byla pozorována pokud byly samice ošetřeny před zabřeznutí a v průběhu březosti. Jak bylo pozorováno ve studiích s losartanem samotným, nežádoucí fetální a neonatální účinky, včetně renální toxicity a smrti plodu, se objevily pokud byly březí potkaní samice ošetřovány kombinací losartan/hydrochlorothiazid během pozdní březosti a/nebo laktace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg a Cozaar Comp 100 mg/25 mg:

Jedna tableta obsahuje následující pomocné látky:

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Magnesium-stearát (E572)

Hydroxypropylcelulóza (E463)

Hypromelosa (E464)

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg obsahuje 4,24 mg (0,108 mEq) draslíku.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg obsahuje 8,48 mg (0,216 mEq) draslíku.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg obsahuje 8,48 mg (0,216 mEq) draslíku.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg a Cozaar Comp 100 mg/25 mg rovněž obsahují oxid titaničitý (E171), hlinitý lak chinolinové žluti (E104) a karnaubský vosk (E903)

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg rovněž obsahuje: koncentrát bílé barvy (neboli jednotlivé složky koncentrátu: hydroxypropylcelulóza, hypromelosa a oxid titaničitý) a karnaubský vosk. Karnaubský vosk (E903), oxid titaničitý (E171)

Cozaar Comp 100 mg/25 mg rovněž obsahuje: oxid titaničitý (E171), hlinitý lak chinolinové žluti (E104) a karnaubský vosk (E903)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/25 mg:

3 roky

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu. Blistr uchovávejte ve vnějším obalu a lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou.

Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Cozaar Comp 25 mg/12,5 mg – blistrová balení z PVC/PE/PVDC s hliníkovou uzavírací fólií po 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 nebo 280 tabletách. Lahvičky z HDPE se 100 tabletami.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg – blistrová balení z PVC/PE/PVDC s hliníkovou uzavírací fólií po 14, 15, 28, 30, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tabletách. Lahvičky z HDPE se 100 tabletami.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg – blistrová balení z PVC/PE/PVDC s hliníkovou uzavírací fólií po 7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tabletách. Lahvičky z HDPE se 100 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Doplnit národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplnit národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

{DD měsíc RRRR}

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/YYYY}

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg potahované tablety v blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípravek Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg potahované tablety

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg losartanum kalicum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 nebo 280 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu. Blistr uchovávejte v papírové krabičce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplnit národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr přípravku Cozaar Comp 50 mg/ 12,5 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Přípravek Cozaar Comp 50 mg/ 12,5 mg

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - doplnit národně]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE**5. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg potahované tablety lahvička z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípravek Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg potahované tablety

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Jedna tableta obsahuje 50 mg losartanum kalicum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

100 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplnit národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek lahvičky přípravku Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg potahované tablety v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípravek Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg potahované tablety

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg losartanum kalicum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Neuplatňuje se

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg potahované tablety v blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg potahované tablety

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg losartanum kalicum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7, 14, 28, 30, 50, 56, 98 nebo 280 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu. Blistr uchovávejte v papírové krabičce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplnit národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr přípravku Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE**5. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg potahované tablety v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg potahované tablety

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg losartanum kalicum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplnit národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek lahvičky přípravku Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg potahované tablety v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg potahované tablety

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg losartanum kalicum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Neuplatňuje se

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar Comp 100 mg/25 mg potahované tablety v blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/25 mg potahované tablety

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg losartanum kalicum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

7, 14, 28, 30, 50, 56, 98 nebo 280 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu. Blistr uchovávejte v papírové krabičce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplnit národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr přípravku Cozaar Comp 100 mg/25 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - doplnit národně]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE**5. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar Comp 100 mg/25 mg potahované tablety v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/25 mg potahované tablety

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg losartanum kalicum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplnit národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Papírová krabička přípravku Cozaar Comp 100 mg/25 mg potahované tablety v lahvičce z HDPE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/25 mg potahované tablety

Losartanum a hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg losartanum kalicum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

100 potahované tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Doplnit národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplnit národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplnit národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplnit národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Neuplatňuje se

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

COZAAR COMP potahované tablety losartanum kalicum a hydrochlorothiazidum

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

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

V příbalové informaci naleznete:

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

1. CO JE PŘÍPRAVEK COZAAR COMP A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Cozaar Comp je kombinací antagonisty receptoru angiotenzinu II (losartan) a diuretika (hydrochlorothiazid).

Přípravek Cozaar Comp je k léčení esenciální hypertenze (vysokého krevního tlaku).

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

Neužívejte přípravek Cozaar Comp:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na losartan, hydrochlorothiazid nebo na kteroukoli složku tohoto léčivého přípravku
- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na jiné látky odvozené od sulfonamidů (např. jiné thiazidy, některé antibakteriální látky, jako je kotrimoxazol, nejste-li si jistý/á, zeptejte se svého lékaře)
- během posledních šesti měsíců těhotenství (viz bod Těhotenství a kojení)
- jestliže kojíte
- jestliže máte závažnou poruchu funkce jater
- jestliže máte závažnou poruchu funkce ledvin nebo pokud máte ledviny, které nevytvářejí žádnou moč
- jestliže máte nízké hladiny draslíku, nízké hladiny sodíku nebo vysoké hladiny vápníku, které nelze upravit léčbou
- jestliže trpíte dnou

Zvláštní opatření při použití přípravku Cozaar Comp je zapotřebí:

- jestliže jste v minulosti byl/a stížen/a otokem tváře, rtů, hrdla nebo jazyka
- jestliže užíváte diuretika (prášky na odvodnění)

- jestliže jste na dietě s omezeným příjmem soli
- jestliže silně zvracíte a/nebo máte průjem nebo jste těmito stavy byl/a stížen v nedávné minulosti
- jestliže trpíte srdečním selháváním
- jestliže máte zúžené tepny do ledvin (stenóza renální arterie) nebo pokud máte pouze jednu fungující ledvinu nebo pokud Vám v nedávné době byla transplantována ledvina
- jestliže trpíte zúžením tepen (ateroskleróza), anginou pectoris (bolesti na hrudi v důsledku špatného fungování srdce)
- jestliže máte ‘stenózu aorty nebo mitrální chlopně’ (zúžení srdečních chlopní) nebo trpíte ‘hypertrofickou kardiomyopatií’ (choroba způsobující zvýšení tloušťky srdečního svalu)
- jestliže máte cukrovku
- jestliže jste měl/a dnu
- jestliže trpíte nebo jste trpěl alergickou chorobou, astmatem nebo chorobou, která způsobuje bolesti kloubů, kožní vyrážky a horečku (systémový lupus erythematosus).
- Jestliže máte vysoké hladiny vápníku nebo nízké hladiny draslíku nebo pokud jste na dietě s nízkým obsahem draslíku
- Jestliže Vám bude muset být podáno anestetikum (byť i jen u zubaře) nebo před chirurgickým zákrokem nebo pokud máte podstoupit testy funkcí příštítné žlázy, musíte o tom, že užíváte tablety s draselnou solí losartanu a hydrochlorothiazid informovat lékaře nebo zdravotnický personál.
- jestliže trpíte primárním hyperaldosteronismem (syndrom spojený se zvýšeným vylučováním hormonu aldosteronu z nadledvinek zapříčiněný abnormalitami v této žláze).

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

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky:

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Diuretika, jako je hydrochlorothiazid obsažený v přípravku Cozaar Comp, mohou interagovat s jinými léčivými. Přípravky obsahující lithium nesmí být s přípravkem Cozaar Comp užívány bez pečlivého dohledu lékaře. Zvláštní bezpečnostní opatření (např. krevní testy) mohou být na místě pokud užíváte doplňky draslíku, náhražky solí obsahující draslík nebo léky šetřící draslík, jiná diuretika (“tablety na odvodnění”), jistá laxativa, léky k léčbě dny, léky ke zvládnutí srdečního rytmu nebo k léčbě cukrovky (perorální léky nebo inzuliny). Rovněž je důležité, aby Váš lékař věděl, zda užíváte jiné léky ke snížení krevního tlaku, steroidy, léky k léčbě rakoviny, léky proti bolesti, léky k léčbě houbových infekcí nebo léky proti artritidě, pryskyřice používané při vysokém cholesterolu, jako je cholestyramin, léky uvolňující svaly, prášky na spaní; opiátové léky, jako je morfin, ‘presorické aminy’, jako je adrenalin nebo jiné léky ze stejné skupiny; (perorální léky na cukrovku nebo inzuliny).

Informujte prosím svého lékaře pokud je u Vás plánováno v době užívání přípravku Cozaar Comp podání jodovaných kontrastních látek.

Užívání přípravku Cozaar Comp s jídlem a pitím

Doporučuje se, abyste během užívání těchto tablet nepil/a alkohol: alkohol a tablety přípravku Cozaar Comp mohou vzájemně zesílit své účinky.

Sůl v potravě v nadměrných množstvích může oslabit účinek tablet přípravku Cozaar Comp.

Přípravek Cozaar Comp lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí užívání jiného léku místo přípravku COZAAR, protože podávání přípravku COZAAR se v časném těhotenství nedoporučuje a po 3. měsíci těhotenství může způsobit závažné poškození dítěte. Před otěhotněním musí být přípravek COZAAR obvykle vyměněn za jiný vhodný lék proti hypertenzi.

Přípravek COZAAR nesmí být užíván ve druhém a třetím trimestru těhotenství.

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

Jestliže kojíte, nesmíte přípravek Cozaar Comp užívat.

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

Používání u dětí a dospívajících

S používáním přípravku Cozaar Comp u dětí nejsou žádné zkušenosti. Přípravek Cozaar Comp se tedy nesmí dětem podávat.

Používání u starších pacientů

Přípravek Cozaar Comp funguje stejně dobře a je stejně dobře snášen většinou starších a mladších dospělých pacientů. Většina starších pacientů vyžaduje stejnou dávku jako mladší pacienti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při zahájení léčby tímto lékem nesmíte provádět úkoly, které mohou vyžadovat zvláštní pozornost (například řízení automobilu nebo obsluha nebezpečných strojů) dokud nezjistíte, jak svůj lék snášíte.

Důležité informace o některých složkách přípravku Cozaar Comp

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

3. JAK SE PŘÍPRAVEK COZAAR COMP UŽÍVÁ

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

Vysoký krevní tlak

Obvyklá dávka u většiny pacientů s vysokým krevním tlakem je 1 tableta přípravku Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg denně, postačující k úpravě krevního tlaku po dobu 24 hodin. Tuto dávku lze zvýšit na 2 potahované tablety kombinace losartan/hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg jednou denně nebo 1 potahovaná tableta kombinace losartan/hydrochlorothiazid 100 mg/25 mg (vyšší síla) jednou denně. Maximální dávka je 2 potahované tablety kombinace losartan/hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg jednou denně nebo 1 potahovaná tableta kombinace losartan/hydrochlorothiazid 100 mg/25 mg jednou denně.

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

V případě předávkování se ihned obraťte na svého lékaře nebo jděte do nemocnice, aby bylo možno Vám urychleně poskytnout lékařskou pomoc. Předávkování může navodit prudký pokles krevního tlaku, bušení srdce, zpomalený tep, změny složení krve a dehydrataci.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Cozaar Comp

Snažte se přípravek Cozaar Comp užívat podle předpisu. Pokud však dávku vynecháte, neužívejte zvláštní dávku. Prostě pokračujte podle obvyklého schématu.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, mohou mít i tablety přípravku Cozaar Comp nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

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

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

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

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Časté (postihují méně než 1 osobu z 10, ale více než 1 osobu ze 100):

- kašel, infekce horních dýchacích cest, ucpaní nosu, zánět dutin, sinusová porucha,
- průjem, bolesti břicha, pocit nevolnosti, poruchy trávení,
- svalové bolesti nebo křeče, bolesti v nohou, bolesti v zádech,
- nespavost, bolesti hlavy, závrať,
- slabost, únava, bolest na hrudi,
- zvýšené hladiny draslíku (které mohou způsobovat abnormální srdeční tep), snížení hladin hemoglobinu.

Méně časté (postihují méně než 1 osobu ze 100, ale více než 1 osobu z 1000):

- anémie, červené nebo hnědavé skvrny na kůži (někdy zvláště na chodidlech, nohou a hýždích, s bolestmi kloubů, otokem rukou a nohou a bolestmi žaludku), tvorba modřin, snížení počtu bílých krvinek, problémy se srážlivostí krve a tvorba modřin,
- ztráta chuti k jídlu, zvýšení hladin kyseliny močové nebo otevřená dna, zvýšení hladin krevního cukru, abnormální hladiny krevních elektrolytů,
- úzkost, nervozita, panická porucha (znovu se objevující panické záchvaty), zmatenost, deprese, abnormální sny, poruchy spánku, ospalost, zhoršení paměti,
- mravenčení nebo podobné pocity, bolest v končetinách, třes, migréna, mdloby,
- rozostřené vidění, pálení nebo píchání v očích, zánět spojivek, zhoršené vidění, vidění do žluta,
- zvonění, bzučení, vrčení nebo cvakání v uších,
- nízký krevní tlak, což může být spojeno se změnami polohy (pocit závrať nebo slabosti při napřímění), angina pectoris (bolest na hrudi), abnormální srdeční tep, cerebrovaskulární příhoda (přechodná ischemická příhoda, "minimrtvice"), infarkt myokardu, bušení srdce,
- zánět cév, který je často spojen s kožní vyrážkou nebo tvorbou modřin,
- bolest v krku, dušnost, bronchitida, pneumonie, voda na plicích (což způsobuje potíže s dechem), krvácení z nosu, výtok z nosu, ucpaní nosu,
- zácpa, větry, neklidný žaludek, spasmy v žaludku, zvracení, sucho v ústech, zánět slinné žlázy, bolesti zubů,
- žloutenka (zežloutnutí bělma očí a kůže), zánět slinivky břišní,

- kopřivka, svědění, zánět kůže, vyrážka, zarudnutí kůže, citlivost na světlo, suchá kůže, návaly horka, pocení, vypadávání vlasů,
- bolest v pažích, ramenou, kyčlích, kolenou nebo jiných kloubech, otok kloubů, ztuhlost, svalová slabost,
- časté močení, i v noci, abnormální funkce ledvin včetně zánětu ledvin, infekce močových cest, cukr v moči,
- snížení sexuálního apetitu, impotence,
- otok obličeje, horečka.

Vzácné (postihují více než 1 z 10 000 pacientů, ale méně než 1 pacienta z 1000)

- hepatitida (zánět jater), abnormální testy jaterních funkcí

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

5. JAK PŘÍPRAVEK COZAAR COMP UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Cozaar Comp nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na nádobce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek Cozaar Comp uchovávejte v původním obalu.

Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou. Blistr uchovávejte v papírové krabici. Blistr neotevírejte dokud nejste připraven/a k užití přípravku.

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

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Cozaar Comp obsahuje

Léčivými látkami jsou losartanum kalicum a hydrochlorothiazidum.

Přípravek Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg obsahuje jako účinné látky 50 mg losartanum kalicum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg obsahuje jako účinné látky 100 mg losartanum kalicum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/25 mg obsahuje jako účinné látky 100 mg losartanum kalicum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg a Cozaar Comp 100 mg/25 mg obsahují následující pomocné látky:

mikrokryсталická celulóza, monohydrát laktózy, předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, hydroxypropylcelulóza, hypromelosa.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg obsahuje 4,24 mg (0,108 mEq) draslíku, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg a Cozaar Comp 100 mg/25 mg obsahují 8,48 mg (0,216 mEq) draslíku.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg a Cozaar Comp 100 mg/25 mg rovněž obsahují oxid titaničitý (E171), hlinitý lak chinolinové žluti (E104) a karnaubský vosk (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg rovněž obsahuje: koncentrát bílé barvy (neboli jednotlivé složky koncentrátu: hydroxypropylcelulosa, hypromelosa a oxid titaničitý) a karnaubský vosk. Karnaubský vosk (E903), oxid titaničitý (E171)

Jak přípravek Cozaar Comp vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg se dodává jako potahované tablety s rýhou nebo bez rýhy.

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg se dodává jako potahované tablety bez rýhy.

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/25 mg se dodává jako potahované tablety bez rýhy.

Přípravek Cozaar Comp se dodává v následujících velikostech balení:

Přípravek Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg – balení v blistrech z PVC/PE/PVDC s uzavírací hliníkovou fólií v baleních po 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 nebo 280 tabletách. Lahvička z HDPE po 100 tabletách.

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg – balení v blistrech z PVC/PE/PVDC s uzavírací hliníkovou fólií v baleních po 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tabletách. Lahvička z HDPE po 100 tabletách.

Přípravek Cozaar Comp 100 mg/25 mg – balení v blistrech z PVC/PE/PVDC s uzavírací hliníkovou fólií v baleních po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 nebo 280 tabletách. Lahvička z HDPE po 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

[Doplnit národní údaje]

Výrobce

[Doplnit národní údaje]

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

Rakousko	Cosaar Plus - Filmtabletten
Rakousko	Fortzaar-Filmtabletten
Belgie	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgie	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Belgie	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgie	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG
Bulharsko	Hyzaar
Kypr	FORTZAAR
Kypr	HYZAAR
Dánsko	Cozaar Comp.
Dánsko	Cozaar Comp. Forte
Dánsko	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg
Dánsko	Fortzaar
Estonsko	HYZAAR
Estonsko	FORTZAAR
Finsko	Cozaar Comp
Finsko	Cozaar Comp Forte

Francie	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets
Francie	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets
Francie	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Francie	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Francie	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets
Německo	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Německo	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Německo	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Německo	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten
Německo	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten
Německo	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten
Řecko	HYZAAR
Řecko	HYZAAR 100/25
Maďarsko	Hyzaar 50/12.5 mg
Maďarsko	Hyzaar Forte 100/25 mg
Irsko	'Cozaar' Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets
Irsko	Cozaar' Comp 100mg/25mg film-coated tablets
Itálie	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Itálie	HIZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Itálie	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Itálie	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Itálie	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Itálie	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Itálie	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Lotyšsko	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;
Lotyšsko	Fortzaar 100 mg/25 mg
Litva	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Litva	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Lucembursko	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Lucembursko	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Lucembursko	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Lucembursko	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg
Malta	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita
Nizozemí	Cozaar Plus 100/12,5
Nizozemí	Fortzaar 100/25
Nizozemí	Hyzaar 50/12,5

Polsko	HYZAAR
Polsko	HYZAAR FORTE
Portugalsko	COZAAR Plus
Portugalsko	FORTZAAR
Portugalsko	SIAARA
Portugalsko	LORTAAN Plus
Portugalsko	Losartan + Hydrochlorotiazida Frosst
Romunsko	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate
Romunsko	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate filmate
Slovinsko	HYZAAR
Slovinsko	FORTZAAR
Španělsko	Cozaar Plus
Španělsko	Fortzaar
Švédsko	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Švédsko	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Švédsko	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Velká Británie	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS
Velká Británie	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS
Velká Británie	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets
Island	COZAAR-COMP 50/12.5MG
Island	COZAAR-COMP Forte
Island	COZAAR-COMP 100/12.5MG
Norsko	Cozaar Comp
Norsko	Cozaar Comp Forte

Tato příbalová informace byla naposledy schválena