

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVÆJE, ANSØGERE, INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelfor m</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Bruxelles Belgien	Losartankalium og hydrochlorthiazid COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Bruxelles Belgien	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgien	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgien	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Bulgarien	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EODD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia Bulgarien	Hyzaar	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Cypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	FORTZAAR	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Cypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	HYZAAR	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar Comp.	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar Comp. Forte	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Cozaar Comp. 100 mg /12,5 mg	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Holland	Fortzaar	100 mg losartankalium – 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablets	Oral anvendelse
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estland	HYZAAR	50 mg hydrochlorthiazid losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estland	FORTZAAR	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Holland	Cozaar Comp	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Holland	Cozaar Comp	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Holland	Cozaar Comp Forte	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankrig	Fortzaar 100 mg/25 mg Film-coated tablets	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankrig	Hyzaar 100 mg/25 mg Film-coated tablets	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankrig	Fortzaar 50 mg/12,5 mg Film-coated tablets	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankrig	Hyzaar 50 mg/12,5 mg Film-coated tablets	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankrig	Fortzaar 100 mg/12,5 mg Film-coated tablets	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Grækenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grækenland	HYZAAR	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Grækenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grækenland	HYZAAR 100/25	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Holland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar Plus 100/12,5	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Fortzaar 100/25	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Holland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Hyzaar 50/12,5	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Storbritannien	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg Film-coated tablets	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Storbritannien	Cozaar’ Comp 100mg/25mg Film-coated tablets	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	HIZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G Fabbroni 6, 00191 Rom, Italien	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rom, Italien	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rom, Italien	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rom, Italien	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rom, Italien	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Lat- via, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Lat- via, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Ge- ležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Ge- ležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Bruxelles, Belgien	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Bruxelles, Belgien	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgien	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgien	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Storbritannien	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Storbritannien	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Storbritannien	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	HYZAAR	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	HYZAAR FORTE	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR Plus	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR Plus	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	FORTZAAR	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Heptafarma- Companhia Far- macêutica, Sociedade Unipessoal, Lda Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	SIAARA	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN Plus	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN Plus	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Portugal	Frosst Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinte da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos, Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Rumænien	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Şos. Bucureşti-Ploieşti, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bukarest, Rumænien	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimat filmat	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Rumænien	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Şos. Bucureşti-Ploieşti, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bukarest, Rumænien	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimat filmat	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenien	HYZAAR	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenien	HYZAAR	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenien	FORTZAAR	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar Plus	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Fortzaar	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Storbritannien	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Storbritannien	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Storbritannien	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets	100 mg losartankalium - 12.5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Post- fach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletter	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Post- fach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletter	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Tyskland	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletter	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Post- fach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	FORTZAAR 100/25 mg Filmdragerade tabletter	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Tyskland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Tyskland	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmtabletten	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Post- fach 1202 D-85530 Haar, Tyskland	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmtabletten	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Østrig	Cosaar Plus - Filmtabletten	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Østrig	Fortzaar-Filmtabletten	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	COZAAR-COMP Forte	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Holland	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Norge	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holland	Cozaar Comp	50 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

Norge	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holland	Cozaar Comp	100 mg losartankalium - 12,5 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse
Norge	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holland	Cozaar Comp Forte	100 mg losartankalium - 25 mg hydrochlorthiazid	Filmovertrukken tablet	Oral anvendelse

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF COZAAR COMP. OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Cozaar Comp. og Cozaar Comp Forte (losartan/hydrochlorthiazid) er blevet medtaget på listen over produkter, hvis produktresuméer skal harmoniseres. Listen er udarbejdet af CMD(h) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer (human)) i overensstemmelse med artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer. På baggrund af divergerende nationale beslutninger, som medlemsstaterne havde taget vedrørende godkendelsen af ovennævnte produkter (og tilknyttede navne), indbragte Danmark i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, sagen for CHMP/EMEA's sekretariat for at udrede afvigelser mellem de nationalt godkendte produktresuméer og dermed harmonisere produkternes divergerende produktresuméer i hele EU.

Losartan er en oralt aktiv angiotensin II-receptorantagonist, der påvirker AT₁-receptor-undertypen. Herved blokeres virkningen af Ang-II i renin-angiotensinsystemets kaskade. Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum, der også har været anvendt som et middel mod hypertension. Den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid reducerer plasmavolumenet med deraf følgende stigning i plasmarenin-aktiviteten, stigning i aldosteronudskillelsen, stigning i urinkalium og bikarbonat samt fald i plasmakalium.

De vigtigste afvigelser i de eksisterende produktresuméer fandtes i afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer, afsnit 4.3 Kontraindikationer og afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Terapeutiske indikationer (produktresumé, afsnit 4.1)

- Behandling af essentiel hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller losartan som monoterapi

Virkningen og sikkerheden er påvist for indikationen "behandling af essentiel hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke reguleres tilstrækkeligt med hydrochlorthiazid eller losartan som monoterapi". CHMP var derfor af den opfattelse, at denne indikation kan accepteres.

- Som førstevalgsbehandling af patienter med moderat til svær hypertension og af patienter med svær eller meget svær venstresidig ventrikulær hypertrofi

CHMP fandt, at der ikke var et positivt benefit/risk-forhold for indikationen for initial behandling af hypertension med fastdosiskombinationen. Denne indikation kan derfor ikke accepteres.

De tilgængelige data viser ikke, at førstevalgsbehandling med fastdosiskombinationen er fordelagtig sammenlignet med en trinvis tilgang for så vidt angår den godkendte indikation. Der var ingen betydelig forskel i antallet af patienter med svær hypertension, som opnåede en relevant blodtrykssænkende virkning i løbet af de første fire uger. Mere end 50 % af de patienter, der nåede målblodtrykket med fastdosiskombinationen inden for fire uger, havde ikke behov for en kombinationsbehandling. Disse patienter (9,4 %) ville være blevet overbehandlet med fastdosis-kombinationen over lang tid. Når dette sammenlignes med, at kun 8,2 % af patienterne kan nå målblodtrykket noget hurtigere sammenlignet med en trinvis tilgang, er benefit/risk-forholdet negativt både for patienter med svær og for patienter med mild til moderat hypertension.

Eftersom indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke fremlagde nogen data til påvisning af, at en klart afgrænset population kunne drage fordel af fastdosiskombinationen med hensyn til det kardiovaskulære udfald, kunne benefit/risk-forholdet for indikationen som førstevalgsbehandling vurderes, og CHMP anser ikke indikationen for begrundet.

-Risikoreduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos hypertensive patienter med venstresidig ventrikelhypertrofi.

Under indbringelsesproceduren foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at ændre indikationen, således at "kardiovaskulær morbiditet og mortalitet" blev erstattet med "slagtilfælde". LIFE-undersøgelsen er tidligere blevet vurderet, og dette førte til registreringen af den mere omfattende indikation, det vil sige reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet (målt ved hjælp af kombineret forekomst af kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt) i stedet for slagtilfælde alene. Dette er den indikation, som ansøgeren nu foreslår, og som er blevet registreret i 15 medlemsstater i EU. Begrundelsen for denne bredere indikation er, at LIFE-undersøgelsen ikke var en placebokontrolleret undersøgelse, hvor det kun var virkningen på slagtilfælde, der blev sammenlignet med placebo, men derimod en aktivt kontrolleret undersøgelse, hvori forskerne sammenlignede en losartan-baseret behandling med en atenolol-baseret behandling mod hypertension, og hvor det sammensatte primære slutmål var kardiovaskulær død, slagtilfælde og myokardieinfarkt. Dette sammensatte slutmål kan anses som repræsentativt for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet og er blevet omsat til denne indikation i forbindelse med mange lægemidler, der er blevet drøftet af CHMP (f.eks. statiner).

På tidspunktet for undersøgelsen havde betablokade alene eller i kombination med diuretika vist sig at reducere forekomsten af mange kardiovaskulære hændelser med 15-45 %. I LIFE-undersøgelsen blev der registreret en yderligere fordel med hensyn til slagtilfælde under anvendelse af den losartan-baserede strategi, og virkningerne var tilsvarende, hvad angår myokardieinfarkt og kardiovaskulær mortalitet, hvilket peger på, at den påviste gavnlige virkning af betablokade på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet generelt set også gjaldt for losartan.

Efterfølgende er der blevet sat spørgsmålstejn ved den gavnlige virkning af atenolol, hvad angår kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. En nylig redegørelse i BMJ (British Medical Journal) viser, at især den forebyggende virkning af atenolol på slagtilfælde er mindre end virkningen af andre antihypertensiva; RR på 1,26 (95 %-konfidensinterval: 1,15-1,38). Som en følge heraf bringer den iagttagede risikoreduktion på 25 % med losartan versus atenolol den beskyttende virkning af losartan på slagtilfælde på niveau med andre antihypertensiva.

Mens den foreslåede indikation for losartanmonoterapi derfor blev godkendt af et flertal på CHMPs plenarmøde og blev understøttet af følgende ordlyd: "risikoreduktion af slagtilfælde hos hypertensive patienter med venstresidig ventrikelhypertrofi dokumenteret ved EKG", så gælder følgende betragtninger for fastdosiskombinationen:

CHMP var betænkelig ved, at der ikke var nogen beviser, som understøttede, at hvert enkelt af de to stoffer i Cozaar Comp (losartan og hydrochlorthiazid) giver et dokumenteret bidrag til den indikation, som søgtes godkendt, og som var påkrævet i henhold til *vejledningen om produkter med fastdosiskombination*. I losartangruppen fik 44 % af patienterne hydrochlorthiazid, og i atenololgruppen lå tallet på 38 %. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde ingen data, der viste, at de patienter, der fik hydrochlorthiazid, havde en klinisk fordel med hensyn til de kliniske slutmål sammenlignet med de patienter, der ikke fik hydrochlorthiazid. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at fremlægge data vedrørende sikkerhed og virkning for disse patientundergrupper (Losartan, Atenolol, Losartan + hydrochlorthiazid, Atenolol + hydrochlorthiazid) for at få en større indsigt i hydrochlorthiazids bidrag til det samlede benefit/risk-forhold. Endvidere kan en indikation for hydrochlorthiazid alene som forebyggelse baseret på data fra LIFE ikke godkendes.

CHMP var derfor af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for indikationen Reduktion af risiko for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet (eller risiko for slagtilfælde) hos hypertensive patienter med venstresidig ventrikelhypertrofi er negativt, og denne indikation kan ikke godkendes for fastdosiskombinationen.

Afsnit 4.3 Kontraindikationer

CHMP var af den opfattelse, at følgende kontraindikationer skal inkluderes i produktresuméet i alle medlemsstater: Svært nedsat nyrefunktion; forstyrrelser i elektrolytbalancen såsom hyponatriæmi, hypokaliæmi, hyperkalciæmi; hyperurikæmi; graviditet og amning; laktosemangel (LAPP);

leverinsufficiens; Addisons sygdom. Da den pædiatriske arbejdsgruppe stadig er i gang, kan en endelig ordlyd med hensyn til undersøgelser af børn og unge først implementeres, når proceduren er afsluttet.

Afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:

CHMP var af den opfattelse, at følgende advarsler skal inkluderes i produktresuméet i alle medlemsstater: Hæmodialyse; negroide patienter; obstruktiv hjerteklapsygdom; operation/anæstesi. Da den pædiatriske arbejdsgruppe stadig er i gang, kan en endelig ordlyd med hensyn til undersøgelser af børn og unge først implementeres, når proceduren er afsluttet.

Graviditet og amning

CHMP var af den opfattelse, at produktresuméets tekst om graviditet og amning (afsnit 4.3, 4.4 og 4.6) skal ændres, så den omfatter resultatet af PhVWP-rapporten om ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA'er) og anbefalinger om anvendelse i graviditetens første trimester (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Graviditet og amning skal kontraindiceres, og den relevante ordlyd skal inkluderes i afsnit 4.3, 4.4 og 4.6 i produktresuméet samt i de relevante afsnit af indlægssedlen.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var harmonisering af produktresuméer, etikettering og indlægsseddel.

- De produktresuméer, den etikettering og indlægsseddel, som indehaveren af markedsførings-tilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på grundlag af den fremlagte dokumentation og den faglige drøftelse i udvalget.

- CHMP konkluderede, at markedsføringstilladelsen kunne harmoniseres for den følgende indikation:

- Behandling af hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke reguleres tilstrækkeligt med losartan eller hydrochlorthiazid.

- CHMP konkluderede, at dataene ikke understøtter følgende indikationer, som derfor skal fjernes fra markedsføringstilladelsen:

- Som førstevalgsbehandling hos patienter med moderat til svær hypertension og hos patienter med høj eller meget høj risiko for kardiovaskulær sygdom.
- Reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet (eller risiko for slagtilfælde) hos hypertensive patienter med venstresidig ventrikelhypertrofi.

- Graviditet og amning skal kontraindiceres, og den relevante ordlyd skal inkluderes i afsnit 4.3, 4.4 og 4.6 i produktresuméet samt i de relevante afsnit af indlægssedlen -

anbefaler CHMP ændring af den/de markedsføringstilladelse(r), hvis produktresuméer, etikettering og indlægsseddel er anført i bilag III til Cozaar Comp. og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar Comp. og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter.
Cozaar Comp. og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter.
Cozaar Comp. og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter.

[Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg

Hver tablet indeholder 50 mg losartan (som kaliumsalt) og 12,5 mg hydrochlorthiazid som de aktive indholdsstoffer.

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg

Hver tablet indeholder 100 mg losartan (som kaliumsalt) og 12,5 mg hydrochlorthiazid som de aktive indholdsstoffer.

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg

Hver tablet indeholder 100 mg losartan (som kaliumsalt) og 25 mg hydrochlorthiazid som de aktive indholdsstoffer.

Hjælpstoffer:

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg

Hver tablet indeholder 63,13 mg lactosemonohydrat.

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg

Hver tablet indeholder 88,40 mg lactosemonohydrat.

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg

Hver tablet indeholder 126,26 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg

Gule, ovale, filmovertrukne tabletter mærket 717 på den ene side og glatte eller med delekærv på den anden side.

Delekærven er der, for at tabletten kan deles, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve tabletter.

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg

Hvide, ovale, filmovertrukne tabletter mærket 745 på den ene side og glatte på den anden side.

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg

Lysegule, ovale filmovertrukne tabletter mærket 747 på den ene side og glatte på den anden side.

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cozaar Comp. er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på losartan eller hydrochlorthiazid alene.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Cozaar Comp. kan administreres sammen med andre antihypertensiva.

Cozaar Comp. tabletter skal sluges hele med et glas vand.

Cozaar Comp. kan administreres med eller uden mad.

Hypertension

Losartan og hydrochlorthiazid anvendes ikke til initial behandling men til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med losartankalium eller hydrochlorthiazid alene.

Dosistitrering med de individuelle komponenter (losartan og hydrochlorthiazid) anbefales.

Når det er klinisk hensigtsmæssigt, kan det overvejes at skifte direkte fra monoterapi til den faste kombination hos patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret.

Normal vedligeholdelsesdosis for Cozaar Comp. er én Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg tablet (losartan 50 mg/hydrochlorthiazid 12,5 mg) én gang dagligt. Til patienter, som ikke reagerer hensigtsmæssigt på Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg, kan dosis øges til én Cozaar Comp. 100 mg/25 mg tablet (losartan 100 mg/hydrochlorthiazid 25 mg) én gang dagligt. Maksimal daglig dosis er én Cozaar Comp. 100 mg/25 mg tablet én gang dagligt. Generelt opnås den antihypertensive virkning inden for 3-4 uger efter initiering af behandling. Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/hydrochlorthiazid 12,5 mg) er tilgængelig for de patienter, som titreres til 100 mg Cozaar, og som har brug for yderligere blodtrykskontrol.

Patienter med nyreinsufficiens og patienter i hæmodialyse

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med moderat nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan/hydrochlorthiazid-tabletter bør ikke anvendes til patienter i hæmodialyse. Losartan/hydrochlorthiazid-tabletter må ikke anvendes til patienter med svær nyreinsufficiens (dvs. kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Patienter med intravaskulær væskemangel

Væske- og/eller natriummangel bør korrigeres før administration af losartan/hydrochlorthiazidtabletter.

Patienter med leverinsufficiens

Losartan/hydrochlorthiazid er kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

Ældre

Dosisjustering er normalt ikke nødvendigt hos ældre.

Børn og unge (<18 år)

Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge. Derfor bør losartan/hydrochlorthiazid ikke administreres til børn og unge.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for losartan, sulfonamid-afledte stoffer (som hydrochlorthiazid) eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Behandlingsresistent hypokaliæmi eller hyperkalcæmi.
- Svær leverinsufficiens; cholestasis og biliære obstruktionsforstyrrelser.
- Refraktær hyponatriæmi.
- Symptomatisk hyperurikæmi/arthritis urica.
- 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amning.
- Svær leverinsufficiens (dvs kreatininclearance <30 ml/min).
- Anuri.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Losartan

Angioødem

Patienter med angioødem i anamnesen (hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge) bør monitoreres nøje (se pkt. 4.8).

Hypotension og intravaskulær væskemangel

Symptomatisk hypotension, især efter første dosis, kan forekomme hos patienter med væske- og/eller natriummangel ved kraftig behandling med diuretika, saltrestriktiv diæt, diarré eller opkastning. Disse tilstande bør korrigeres før administration af Cozaar Comp. tabletter (se pkt. 4.2 og 4.3).

Elektrolytforstyrrelser

Elektrolytforstyrrelser er almindeligt forekommende hos patienter med nyreinsufficiens, med eller uden diabetes, og bør behandles. Derfor bør kaliums plasmakonzentration såvel som kreatininclearance monitoreres tæt, især patienter med hjertesvigt og kreatininclearance på 30-50 ml/min bør monitoreres tæt.

Brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud og kaliumholdige salterstatninger sammen med losartan/hydrochlorthiazid anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Leverinsufficiens

Baseret på farmakokinetiske data, som viser signifikant forhøjede plasmakonzentrationer af losartan hos cirrhotiske patienter, bør Cozaar Comp. anvendes med forsigtighed hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens i anamnesen. Der er ingen terapeutisk erfaring med losartan til patienter med svær leverinsufficiens. Derfor bør Cozaar Comp. ikke gives til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nyreinsufficiens

Som følge af hæmningen af renin-angiotensinsystemet, er der rapporteret forandringer i nyrefunktionen herunder nyresvigt (især hos patienter hvis nyrefunktion er afhængig af renin-angiotensin-aldosteronsystemet som patienter med svær hjerteinsufficiens eller tidligere nedsat nyrefunktion).

Som for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er der rapporteret om øget carbamid og serumkreatinin hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearteriestenose (hvis funktionelt ennyret); disse ændringer i nyrefunktionen kan være reversible ved seponering af behandlingen. Losartan bør anvendes med forsigtighed hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller unilateral nyrearterie stenose (hvis funktionelt ennyret).

Nyretransplantation

Der er ingen erfaring med patienter, der for nylig er nyretransplanteret.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, der virker ved hæmning af renin-angiotensinsystemet. Derfor kan anvendelse af Cozaar Comp. tabletter ikke anbefales.

Koronar hjertesygdom og cerebrovaskulær sygdom

Som det er tilfældet med andre antihypertensiva kan et kraftigt fald i blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiovaskulær og cerebrovaskulær sygdom medføre myokardieinfarkt eller stroke.

Hjerteinsufficiens

Hos patienter med hjerteinsufficiens, med eller uden nyreinsufficiens, er der, som med andre lægemidler der påvirker renin-angiotensinsystemet, risiko for svær arteriel hypotension og (ofte akut) nyreinsufficiens.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som det er tilfældet med andre vasodilatorer er særlig forsigtighed indiceret hos patienter, der har aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Etniske forskelle

Som det blev bemærket i forbindelse med angiotensinkonverterende enzymhæmmere er losartan og de andre angiotensinantagonister tilsyneladende mindre effektive til sænkning af blodtrykket hos negroide personer i forhold til ikke-negroide, muligvis på grund af større prævalens af lavrenin tilstande i den negroide hypertensive population.

Graviditet

Behandling med Cozaar Comp. bør ikke initieres under graviditet. Med mindre fortsat behandling med losartan/hydrochlorthiazid anses for essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med Cozaar Comp. seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hydrochlorthiazid

Hypotension og elektrolyt-/væskeforstyrrelser

Som det er tilfældet med al antihypertensiv behandling kan hypotension forekomme hos nogle patienter. Patienterne bør observeres for kliniske tegn på væske- eller elektrolytforstyrrelser, f.eks. væskemangel, hyponatriæmi, hypochloræmisk alkalose, hypomagnesiæmi eller hypokaliæmi, som kan forekomme ved tilstødende diarré eller opkastning. Periodisk bestemmelse af serumelektrolytter bør udføres med passende intervaller hos sådanne patienter. Hyponatriæmi ved overhydrering kan forekomme hos ødematøse patienter i varmt vejr.

Metaboliske og endokrine påvirkninger

Thiazidbehandling kan påvirke glucosetolerancen. Dosisjustering af medicin til behandling af diabetes, herunder insulin, kan være nødvendig (se pkt. 4.5). Latent diabetes mellitus kan blive manifest under thiazidbehandling.

Thiazider kan nedsætte calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage periodisk og let forhøjelse af serumcalcium. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparathyroidisme. Behandling med thiazider bør seponeres, før der udføres tests af parathyroideafunktionen.

Stigning i kolesterol- og triglyceridkoncentration kan være associeret med behandling med thiazider.

Thiazidbehandling kan fremskynde hyperurikæmi og/eller arthritis urica hos nogle patienter. Da losartan nedsætter urinsyremængden, dæmper losartan i kombination med hydrochlorthiazid den diuretikainducerede hyperurikæmi.

Leverinsufficiens:

Thiazider bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, da mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan udløse hepatisk koma. Cozaar Comp. bør ikke anvendes til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3 og 5.2).

Andet

Der kan ved thiazidbehandling forekomme allergiske reaktioner hos patienter, som ikke har eller har haft tilfælde af allergi eller astma bronchiale. Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret i forbindelse med behandling med thiazider.

Hjælpestof

Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerance, Lapp-lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage denne medicin (se pkt. 6.1).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Losartan

Det har været rapporteret, at rifampicin og fluconazol reducerede den aktive metabolits koncentration. De kliniske konsekvenser af disse interaktioner er ikke blevet evalueret.

Som ved andre stoffer, der blokerer angiotensin-II eller dets virkning, kan samtidig brug af kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren, amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger medføre stigninger i serumkalium. Samtidig medicinering er ikke tilrådelig.

Som ved anden medicin der påvirker natriumudskillelsen, kan lithiumudskillelsen reduceres. Derfor bør serumlithiumkoncentrationen monitoreres omhyggeligt, hvis lithiumsalte administreres sammen med angiotensin II-receptorantagonister.

Når angiotensin II-antagonister administreres samtidigt med NSAID (dvs. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser og non-selektive NSAID) kan afsvækning af den antihypertensive virkning forekomme. Samtidig anvendelse af angiotensin II-antagonister eller diuretika og NSAID kan medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder mulig akut nyresvigt og stigning i serumkalium, især hos patienter med eksisterende dårlig nyrefunktion. Kombinationen bør anvendes med forsigtighed især hos ældre. Patienterne bør hydreres hensigtsmæssigt, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initiering af samtidig behandling samt periodisk herefter.

Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion, og som bliver behandlet med NSAID, herunder selektive COX-2-hæmmere, kan samtidig administration angiotensin II-receptorantagonister resultere i en yderligere forværring af nyrefunktionen. Disse virkninger er sædvanligvis reversible.

Andre stoffer, der kan inducere hypotension, som tricykliske antidepressiva, antipsykotika, baclofen, amifostin: Samtidig anvendelse af disse lægemidler, der som hoved- eller sideeffekt sænker blodtrykket, kan øge risikoen for hypotension.

Hydrochlorthiazid

Følgende stoffer kan interagere med thiazider, når de gives samtidigt:

Alkohol, barbiturater, narkotiske stoffer eller antidepressiva

Potensering af orthostatisk hypotension kan forekomme.

Antidiabetika (orale lægemidler eller insulin)

Behandling med thiazid kan påvirke glucosetolerancen. Dosisjustering af antidiabetika kan være nødvendig. Metformin bør anvendes med forsigtighed på grund af risikoen for lactacidose, der induceres af muligt funktionelt nyresvigt, der er forbundet med hydrochlorthiazid.

Andre antihypertensiva

Additiv virkning.

Cholestyramin og colestipolresiner

Absorptionen af hydrochlorthiazid er nedsat i forbindelse med anionbytteresiner. Enkeltdoser cholestyramin eller colestipol binder hydrochlorthiaziden og reducerer absorptionen af denne fra mave-tarmkanalen med op til henholdsvis 85% og 43%.

Kortikosteroider, ACTH

Øget elektrolytdepletering, især hypokalæmi.

Pressoraminer (f.eks. adrenalin)

Mulig nedsættelse af respons på pressoraminer, men ikke tilstrækkelig til at udelukke anvendelsen.

Skeletale muskelafslappende stoffer, nondepolariserende (f.eks. tubocurarin)

Mulighed for forøget respons på muskelafslappende stoffer.

Lithium

Diuretika reducerer den renale udskillelse af lithium og kan medføre høj risiko for lithiumforgiftning; samtidig anvendelse anbefales ikke.

Lægemidler til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge koncentrationen af serumurinsyre. Øget dosering af probenecid og sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig administration af et thiazid kan øge incidensen af hypersensitivitsreaktioner over for allopurinol.

Antikolinerge lægemidler (f.eks. atropin, biperiden)

Stigning i biotilgængelighed over for thiazidtypediuretika ved at nedsætte den gastrointestinale motilitet samt mave-tarmbevægelsen.

Cytotoksiske lægemidler (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazider kan reducere den renale ekskretion af cytotoksiske lægemidler og styrke deres myelosuppressive effekt.

Salicylater

I tilfælde af høje doser af salicylater kan hydrochlorthiazid forstærke salicylaternes toksiske effekt på centralnervesystemet.

Methyldopa

Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som forekommer ved samtidig anvendelse af hydrochlorthiazid og methyldopa.

Cyclosporin

Samtidig behandling med cyclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og komplikationer af arthritis uricatypen.

Digitalisglycosider

Thiazidinduceret hypokalæmi eller hypomagnesæmi kan fremme forekomst af digitalisinduceret hjertearytmi.

Lægemidler der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser

Periodisk monitorering af serumkalium og EKG anbefales, når losartan/hydrochlorthiazid administreres sammen med lægemidler, der påvirkes af serumkaliumforstyrrelser (f.eks. digitalisglycosider og antiarytmika) og med følgende torsade de pointes (ventrikulær takykardi) inducerende lægemidler (inklusive nogle antiarytmika), idet hypokaliæmi er en disponerende faktor for torsades de pointes (ventrikulær takykardi):

- Klasse Ia antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid).
- Klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Nogle antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vincamin IV).

Kalciumsalte

Thiaziddiuretika kan øge serumcalciumkoncentrationen på grund af nedsat ekskretion. Hvis calciumtilskud skal ordineres, skal serumcalciumkoncentrationen monitoreres, og calciumdoseringen bør justeres tilsvarende.

Laboratorietestinteraktioner

På grund af deres virkning på calciummetabolismen, kan thiazider interferere med parathyreoideaprøver (se pkt. 4.4).

Carbamazepin

Risiko for symptomatisk hyponatriæmi. Klinisk og biologisk monitorering er påkrævet.

Jodholdige kontraststoffer

I tilfælde af diuretika-induceret dehydrering er der øget risiko for akut nyresvigt, især ved høje doser af jodpræparatet.

Patienterne bør rehydreres før administration.

Amphotericin B (parenteralt), kortikosteroider, ACTH eller stimulerende laksantia

Hydrochlorthiazid kan intensivere elektrolytforstyrrelserne, især hypokaliæmi.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Anvendelse af Cozaar Comp. kan ikke anbefales i 1. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4).

Anvendelse af losartan er kontraindiceret i 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologisk evidens for risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i 1. trimester af graviditeten har ikke været konklusive; en lille risikostigning kan dog ikke udelukkes.

Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data vedrørende risikoen ved angiotensin II-receptorhæmmere (AIIRe), kan de samme risici være forbundet med denne lægemiddelklasse. Med mindre fortsat ARB-behandling anses for at være essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skiftes til alternative antihypertensive behandlinger, som har en etableret sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet diagnosticeres, bør behandling med Cozaar Comp. seponeres omgående, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes.

Eksponering for Cozaar Comp. i 2. og 3. trimester inducerer føtotoxicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3). Hvis eksponering for losartan har fundet sted fra 2. trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn, hvis mødre har taget Cozaar Comp., bør observeres omhyggeligt for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid kan reducere både plasmavolumen og blodgennemstrømningen i livmoder/placenta. Thiazider passerer placentabarrieren og findes i navlestrengsblodet. De kan medføre

føtale elektrolytforstyrrelser og muligvis andre reaktioner, som er blevet observeret hos voksne. Der er rapporteret om tilfælde af thrombocytopeni hos nyfødte og føtal eller neonatal icterus efter behandling af moderen med thiazider.

Amning

Det vides ikke, om losartan udskilles i modermælken hos mennesker. Dog udskilles losartan i mælken hos diende rotter. Thiazider passerer over i modermælken hos mennesker og kan hæmme amningen. På grund af muligheden for bivirkninger hos det ammede barn er Cozaar Comp. kontraindiceret ved amning (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man kører bil eller betjener maskiner, skal man dog tænke på, at svimmelhed eller døsighed lejlighedsvis kan forekomme i forbindelse med antihypertensiv behandling, i særdeleshed ved initiering af behandlingen, eller når dosis øges.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne nedenfor er klassificeret, hvor dette er hensigtsmæssigt, i henhold til systemorganklasser og frekvens i overensstemmelse med følgende konvention:

Meget almindelig:	$\geq 1/10$
Almindelig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Ikke almindelig:	$\geq 1/1.000, \leq 1/100$
Sjælden:	$\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$
Meget sjælden:	$\leq 1/10.000$
Ikke kendt:	$\leq 1/10.000$

(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Der er i kliniske undersøgelser med losartankalium-hydrochlorthiazid ikke observeret bivirkninger specielt associeret til kombinationsbehandlingen. Bivirkningerne var begrænset til dem, som tidligere er rapporteret ved behandling med losartankalium og/eller hydrochlorthiazid.

I kontrollerede kliniske undersøgelser med henblik på hypertension var svimmelhed den eneste hændelse, der blev rapporteret som lægemiddelrelateret, og som forekom med en incidens, der var hyppigere end for placebo hos $\geq 1\%$ af de patienter, der blev behandlet med losartan og hydrochlorthiazid.

Ud over disse bivirkninger er der rapporteret om yderligere bivirkninger efter produktets introduktion på markedet. Disse er:

Lever og galdeveje

Sjælden: Hepatitis.

Undersøgelser

Sjælden: Hyperkaliæmi, stigning i ALAT.

Yderligere bivirkninger, som er set med en af komponenterne, og som kan være mulige bivirkninger ved losartankalium/hydrochlorthiazid er følgende:

Losartan

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Anæmi, Schönlein-Henochs purpura, ekkymose, hæmolyse.

Immunsystemet

Sjælden: Anafylaktiske reaktioner, angioødem, urticaria.

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Anoreksi, arthritis urica.

Psyriske forstyrrelser

Almindelig: Insomnia.

Ikke almindelig: angst, angstforstyrrelser, panikangst, forvirring, depression, unormale drømme, søvnforstyrrelser, somnolens, hukommelsessvækkelse.

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine, svimmelhed.

Ikke almindelig: Nervøsitet, paræstesi, perifer neuropati, tremor, migræne, synkope.

Øjne

Ikke almindelig: Sløret syn, brænden/stikken i øjnene, konjunktivitis, nedsat synsskarphed.

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Vertigo, tinnitus.

Hjerte

Ikke almindelig: Hypotension, orthostatisk hypotension, sternalgi, angina pectoris, AV-blok af 2. grad, cerebrovaskulær hændelse, myokardieinfarkt, palpitation, arytmier (atrieflimren, sinusbradykardi, takykardi, ventrikulær takykardi, ventrikelflimren).

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Vasculitis.

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Hoste, øvre luftvejsinfektion, stoppet næse, sinuitis, sinuslidelser.

Ikke almindelig: Gener i svælget, pharyngitis, laryngitis, dyspnø, bronkitis, epistaksis, rhinitis, respiratorisk kongestion.

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Mavesmerter, kvalme, diarré, dyspepsi.

Ikke almindelig: Konstipation, tandsmerter, tør mund, flatulens, gastritis, opkastning.

Lever og galdeveje

Ikke kendt: Abnorm leverfunktion.

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Alopeci, dermatitis, tør hud, erythema, flushing, fotosensitivitet, pruritus, udslæt, urticaria, svedtendens.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskelkrampe, rygsmerter, smerter i benene, myalgi.

Ikke almindelig: Smerter i armene, ledhævelse, smerter i knæene, knogle-, led- og muskelsmerter, skuldersmerter, stivhed, arthralgi, arthritis, koksalmi, fibromyalgi, muskelsvaghed.

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: Nykturi, hyppig vandladning, urinvejsinfektion.

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Nedsat libido, impotens.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Asteni, fatigue, smerter i brystet.

Ikke almindelig: Faciale ødemer, feber.

Undersøgelser

Almindelig: Hyperkaliæmi, lille reduktion af hæmatokrit og hæmoglobin.

Ikke almindelig: Lille stigning i urinstof og serumkreatininkoncentration.

Meget sjælden: Stigning i leverenzymmer og bilirubin.

Hydrochlorthiazid

Blod og lymfesystemet

Ikke almindelig: Agranulocytose, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, leukopeni, purpura, trombocytopeni.

Immunsystemet

Sjælden: Anafylaktisk reaktion.

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Anoreksi, hyperglykæmi, hyperurikæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi.

Psyriske forstyrrelser

Ikke almindelig: Søvnløshed.

Nervesystemet

Almindelig: Cefalalgi.

Øjne

Ikke almindelig: Forbigående sløret syn, xantopsi.

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Nekrotiserende angitis (vasculitis, kutan vasculitis).

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Respirationsbesvær, herunder pneumonitis og lungeødem.

Mave-tarmkanalen

Ikke almindelig: Sialoadenitis, spasmer, maveirritation, kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse.

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Icterus (intrahepatisk galdestase), pankreatitis.

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Fotosensitivitet, urticaria, toksisk epidermal nekrolyse.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Muskelkramper.

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: Glukosuri, interstitiel nefritis, renal dysfunktion, nyresvigt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Feber, svimmelhed.

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik information vedrørende behandling af overdosering med Cozaar Comp. Behandling bør være symptomatisk og understøttende. Behandling med Cozaar Comp. bør seponeres, og patienten observeres nøje. Hvis indtagelsen er sket for kort tid siden, foreslås det at fremkalde opkastning. Korrektion af væske- og elektrolytbalance, hepatisk koma og hypotension behandles henhold til gældende procedurer.

Losartan

Begrænsede data er tilgængelige med hensyn til overdosering hos mennesker. Den mest sandsynlige manifestation ved overdosering vil være hypotension og takykardi; bradykardi kan opstå af parasympatisk (vagus) stimulation. Hvis symptomatisk hypotension skulle opstå, bør understøttende behandling indsættes.

Hverken losartan eller den aktive metabolit kan fjernes ved hæmodialyse.

Hydrochlorthiazid

De mest almindelige observerede tegn og symptomer er elektrolytdepletering (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering som resultat af kraftig diurese. Hvis digitalis også er indtaget, kan hypokaliæmi forstærke hjertearytmier.

Det er ikke fastlagt i hvor høj grad, hydrochlorthiazid kan fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kombination af angiotensin II-receptor(type AT₁)-antagonist og thiaziddiuretikum, antihypertensivum, ATC-kode: C09DA01

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Losartan-hydrochlorthiazid

Komponenterne i Cozaar Comp. har vist sig at have additiv virkning på reduktionen af blodtrykket, således at blodtrykket reduceres mere end ved brug af komponenterne alene. Denne virkning menes at være resultatet af komplementære mekanismer hos begge komponenter. Som resultat af den diuretiske virkning af hydrochlorthiazid øges plasmareninaktiviteten og aldosteronsekretionen, serumkalium falder, og koncentrationen af angiotensin-II reduceres. Administration af losartan blokerer alle fysiologisk relevante virkninger af angiotensin-II, og ved hæmning af aldosteron kan dette måske forstærke det tab af kalium, som er associeret med diuretika.

Losartan har vist sig at have en mild og forbigående urikosurisk effekt. Hydrochlorthiazid har vist sig at forårsage en beskeden stigning af urinsyre. Kombinationen af losartan og hydrochlorthiazid kan have tilbøjelighed til at dæmpe diuretikainduceret hyperurikæmi.

Den antihypertensive virkning af Cozaar Comp. holder i 24 timer. I kliniske undersøgelser af mindst 1 års varighed holdt den antihypertensive virkning sig ved fortsat behandling. På trods af klinisk signifikant blodtryksfald havde administration af Cozaar Comp. ingen klinisk signifikant virkning på hjertefrekvensen. Efter 12 ugers behandling i kliniske undersøgelser med losartan 50 mg/hydrochlorthiazid 12,5 mg, blev lavest målte, siddende diastole blodtryk reduceret med gennemsnitligt 13,2 mmHg.

Cozaar Comp. reducerer blodtrykket effektivt hos mænd og kvinder, negroide og ikke-negroide, samt hos såvel yngre (<65 år) som ældre (≥ 65 år) patienter. Cozaar Comp. er effektiv ved alle grader af hypertension.

Losartan

Losartan er en syntetisk, oral angiotensin-II-receptorantagonist (type AT₁). Angiotensin-II, der er en potent vasokonstriktor, er det primære aktive hormon i renin-angiotensinsystemet og en betydningsfuld determinant for hypertensions patofysiologi. Angiotensin-II bindes til den AT₁-receptor, som findes i mange væv (f.eks. vaskulær glat muskulatur, binyrerne, nyrerne og hjertet), og frembringer mange betydningsfulde biologiske reaktioner, herunder vasokonstriktion og frigørelse af aldosteron. Angiotensin-II stimulerer også formeringen af celler i den glatte muskulatur.

Losartan blokerer selektivt AT₁-receptoren. *In vitro* og *in vivo* blokerer losartan og dennes farmakologisk aktive carboxylsyremetabolit E-3174 alle fysiologisk relevante virkninger af angiotensin-II, uafhængig af kilde eller syntesevej.

Losartan har ikke en agonistvirkning eller blokerer andre hormonreceptorer eller ionkanaler, som er vigtige for den kardiovaskulære regulering. Desuden hæmmer losartan ikke ACE (kininase II), enzymet som nedbryder bradykinin. Af denne grund finder ingen potensering af bradykininmedierede virkninger sted.

Under administration af losartan fører fjernelse af angiotensin-II's negative feedback på reninsekretionen til øget plasmareninaktivitet (PRA). Øget PRA fører til øget koncentration af angiotensin-II i plasma.

Selv med disse stigninger bibeholdes den antihypertensive aktivitet og suppressionen af plasmaaldosteronkoncentrationen, hvilket tyder på angiotensin-II-receptorblokering. Efter seponering af losartan faldt PRA og angiotensin-II-værdierne inden for tre dage til værdierne ved baseline.

Både losartan og dets primære aktive metabolit har meget større affinitet over for AT₁-receptoren end over for AT₂-receptoren. Den aktive metabolit er 10-40 gange mere aktiv end losartan på vægtbasis.

I en undersøgelse som var specielt designet til at vurdere incidensen af hoste hos patienter, der blev behandlet med losartan sammenlignet med patienter, der fik ACE-hæmmere, var incidensen af hoste, der blev rapporteret af de patienter, der fik losartan eller hydrochlorthiazid den samme, og den var signifikant mindre end hos de patienter, der blev behandlet med en ACE-hæmmer. I en samlet analyse af 16 dobbeltblindede kliniske undersøgelser med 4131 patienter, var incidensen af spontant rapporteret hoste hos patienter, der fik losartan den samme (3,1%) som hos de patienter, der fik placebo (2,6%) eller hydrochlorthiazid (4,1%), hvorimod incidensen med ACE-hæmmere var 8,8%.

Hos ikke-diabetiske, hypertensive patienter med proteinuri gav administration af losartankalium signifikant reduktion i proteinuri, fraktioneret ekskretion af albumin og IgG. Losartan bibeholder den glomerulære filtrationshastighed og reducerer filtrationsfraktionen. Generelt gav losartan et fald i serumurinsyre (sædvanligvis <0,4 mg/dl), som var vedvarende ved kronisk terapi.

Losartan har ingen virkning på autonome reflekser og ingen vedvarende virkning på noradrenalin i plasma.

Hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel, gav losartan 25 mg og 50 mg positiv hæmodynamik og neurohormonal effekt karakteriseret ved en stigning i hjerteindeks og fald i lungekapillærtryk, systemisk vaskulær modstand, gennemsnitlig systemisk arterietryk og hjerterytme samt reduktion i cirkulerende koncentrationer af henholdsvis aldosteron og noradrenalin. Forekomst af hypotension var dosisrelateret hos patienter med ovennævnte type af hjertesvigt.

Hypertensionsundersøgelser

I kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor losartan blev administreret én gang dagligt til patienter med mild til moderat essentiel hypertension, opnåedes statistisk signifikant reduktion af systolisk og diastolisk blodtryk. Blodtryksmåling 24 timer efter dosering i forhold til 5-6 timer efter dosering viste reduktion af blodtrykket i løbet af 24 timer; den naturlige døgnrytme blev bibeholdt. Reduktion af blodtrykket i slutningen af dosisintervallet var 70-80% af effekten set 5-6 timer efter dosering.

Seponering af losartan hos hypertensive patienter medførte ikke en brat stigning af blodtrykket (rebound). På trods af det markante fald i blodtrykket havde losartan ingen klinisk signifikant virkning på hjerterefrekvensen.

Losartan er lige effektiv hos mænd og kvinder samt hos yngre (<65 år) og ældre hypertensive patienter.

LIFE-undersøgelsen

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension) var en randomiseret, trippelblindet, aktiv kontrolleret undersøgelse foretaget hos 9193 hypertensive patienter i alderen 55-80 år med EKG-diagnosticeret hypertrofi af venstre ventrikel. Patienterne blev randomiseret til losartan 50 mg én gang dagligt eller atenolol 50 mg én gang dagligt. Hvis det forud fastsatte blodtryk (<140/90 mmHg) ikke blev nået, tilføjedes først hydrochlorthiazid (12,5 mg) og hvis nødvendigt blev dosis af losartan eller atenolol øget til 100 mg én gang dagligt. Andre antihypertensiva, undtagen ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister eller betablokkere, blev tilføjet hvis dette var nødvendigt for at opnå det ønskede blodtryk.

Den gennemsnitlige opfølgningstid var 4,8 år.

Det primære effektmål var sammensætningen af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet målt ved en reduktion i den kombinerede incidens af kardiovaskulær død, stroke og myokardieinfarkt. Blodtrykket reduceredes signifikant til samme niveau i de to grupper. Behandlingen med losartan resulterede i en risikoreduktion på 13% ($p=0,021$, 95% konfidensinterval 0,77-0,98) sammenlignet med atenolol for patienter, der nåede det primære sammensatte effektmål. Dette skyldtes hovedsageligt en reduktion i incidensen af stroke. Behandling med losartan reducerede risikoen for stroke med 25% i forhold til atenolol ($p=0,001$, 95% konfidensinterval 0,63-0,89). Hyppigheden af kardiovaskulær død og myokardieinfarkt var ikke signifikant forskellig behandlingsgrupperne imellem.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag den antihypertensive virkning af thiaziddiuretika er ukendt. Thiazider påvirker den renale tubulære mekanisme for elektrolytreabsorption, hvorved hydrochlorthiazid øger udskillelsen af natrium og chlorid i tilnærmelsesvis ækvivalente mængder. Hydrochlorthiazids diuretiske virkning reducerer plasmavolumen, øger plasmareninaktiviteten og øger aldosteronsekretionen med deraf følgende stigning i urinkalium og tab af bikarbonat samt fald i serumkalium. Renin-aldosteronbindingen medieres af angiotensin II, og derfor er der tendens til at kaliumtabet, der er forbundet med thiaziddiuretika, ændres, når en angiotensin II-receptoantagonist gives samtidigt.

Diuresen indtræder inden for 2 timer efter oral administration, toppet efter ca. 4 timer og holder ca. 6-12 timer. Den antihypertensive virkning varer ved i op til 24 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Losartan

Efter oral administration absorberes losartan godt og undergår firstpass metabolisme, hvorved der dannes en aktiv carboxylsyremetabolit og andre inaktive metabolitter. Den systemiske biotilgængelighed af losartan-tabletter er ca. 33%. Losartans og dets aktive metabolits gennemsnitlige maksimalkoncentration nås i løbet af henholdsvis 1 time og 3-4 timer. Der er ingen klinisk signifikant effekt på plasmakoncentrationsprofilen, når losartan gives sammen med et standardiseret måltid.

Distribution

Losartan

Både losartan og dets aktive metabolit bindes $\geq 99\%$ til plasmaproteiner, primært albumin. Losartans fordelingsvolumen er 34 liter. Undersøgelser med rotter viser, at losartan næppe passerer blod-hjernebarrieren.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid passerer placentabarrieren, men ikke blod-hjernebarrieren og udskilles i modermælk.

Biotransformation

Losartan

Ca. 14% af en intravenøs eller oralt administreret dosis af losartan omdannes til dets aktive metabolit. Efter oral og intravenøs administration af ^{14}C -mærket losartankalium, er cirkulerende plasmaradioaktivitet primært knyttet til losartan og dets aktive metabolit. Der sås minimal omdannelse af losartan til dets aktive metabolit hos ca. 1% af de undersøgte individer.

Ud over den aktive metabolit dannes inaktive metabolitter, herunder 2 hovedmetabolitter dannet ved hydroxylering af butylsidekæden og en metabolit af mindre betydning, en N-2-tetrazolglucuronid.

Elimination

Losartan

Losartans og dets aktive metabolits plasmaclearance er henholdsvis ca. 600 ml/min og 50 ml/min. Losartans og dets aktive metabolits renalclearance er henholdsvis ca. 74 ml/min og 26 ml/min. Når losartan administreres oralt, udskilles ca. 4% af dosis uændret i urinen, og ca. 6% af dosis udskilles via urinen som aktiv metabolit. Losartans og dets aktive metabolits farmakokinetik er lineær med orale doser af losartankalium på op til 200 mg.

Efter oral administration falder losartans og dets aktive metabolits plasmakoncentration polyeksponentielt med en terminal halveringstid på henholdsvis ca. 2 timer og 6-9 timer. Ved dosering én gang dagligt med 100 mg akkumuleres hverken losartan eller dets aktive metabolit i plasma signifikant.

Udskillelse både i galde og urin bidrager til elimination af losartan og dets metabolitter. Efter en oral dosis ^{14}C -mærket losartan til mennesker, blev ca. 35% af radioaktiviteten genfundet i urin og 58% i fæces.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt via nyrerne. Hvis plasmakoncentrationen følges i mindst 24 timer er plasmahalveringstiden set at variere mellem 5,6 og 14,8 timer. Mindst 61% af den orale dosis udskilles uændret i løbet af 24 timer.

Patientkarakteristika

Losartan-hydrochlorthiazid

Losartans og dets aktive metabolits plasmakoncentration samt absorptionen af hydrochlorthiazid hos ældre hypertensive patienter var ikke signifikant forskellig fra den, der sås hos unge hypertensive patienter.

Losartan

Hos patienter med mild til moderat alkoholinduceret levercirrose var losartans og dets aktive metabolits plasmakoncentration efter oral administration henholdsvis 5 og 1,7 gange højere end hos unge frivillige mænd.

Hverken losartan eller dets aktive metabolit kan fjernes ved hæmodialyse.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker på basis af konventionelle undersøgelser af generel farmakologi, genotoksicitet samt karcinogent potentiale. Losartan/hydrochlorthiazids toksiske potential blev vurderet i gentagne toksicitetsundersøgelser af op til 6 måneders varighed hos rotter og hunde efter oral administration. De observerede ændringer i disse kombinationsundersøgelser dannedes hovedsageligt af losartankomponenten. Administration af losartan/hydrochlorthiazid-kombinationen inducerede et fald i de røde blodcelleparametre (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit), en stigning i urinstof-N i serum, fald i hjertevægt (uden histologisk korrelat) og gastrointestinale forandringer (læsion af slimhindemembranen, mavesår, erosioner, blødninger). Der var ikke tegn på teratogenicitet hos rotter eller kaniner, der havde fået behandling med losartan/hydrochlorthiazid-kombinationen. Føtal toksicitet hos rotter, som fremgik af en let stigning i overtallige ribben i F₁-generationen, sås når hunrotter blev behandlet før og under gestationen. Som det sås i undersøgelser med losartan alene, forekom føtale og neonatale bivirkninger, herunder nyretoksicitet og fosterdød, når gravide rotter blev behandlet med losartan/hydrochlorthiazidkombinationen sent i gestationen og/eller diegivningen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

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

Hver tablet indeholder følgende inaktive indholdsstoffer:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Lactosemonohydrat

Prægelatineret majsstivelse

Magnesiumstearat (E572)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Hypromellose (E464)

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

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

Og Cozaar Comp. 100 mg/25 mg indeholder 8,48 mg (0,216 mEq) kalium.

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg og Cozaar Comp. 100 mg/25 mg indeholder også titandioxid (E171), quinolingult (E104) og carnaubavoks (E903).

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg indeholder også: Hvidt farvekoncentrat (eller de enkelte indholdsstoffer i koncentratet: Hydroxypropylcellulose, hypromellose og titandioxid) samt ~~Carnaubavoks~~ (E903), titandioxid (E171).

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg indeholder også: Titandioxid (E171), quinolingult (E104) og carnaubavoks (E903).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

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

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning. Lad blisterpakningen blive i den ydre karton og hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 eller 280 tabletter. HDPE-beholder à 100 tabletter.

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 tabletter. HDPE-beholder à 100 tabletter.

Cozaar 100 mg/25 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE-beholder à 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}> <{DD måned ÅÅÅÅ}>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton for Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter - blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Losartan og hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg losartankalium og 12,5 mg hydrochlorthiazid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning. Lad blisterpakningen blive i den ydre karton.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

Blister til Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg

Losartan og hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se Annex I – Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton for Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter - HDPE-beholder****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Losartan og hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg losartankalium og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Beholderetiket til Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter – HDPE-beholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Losartan og hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg losartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton for Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter - blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 m filmovertrukne tabletter

Losartan og hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg losartankalium og 12,5 mg hydrochlorthiazid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning. Lad blisterpakningen blive i den ydre karton.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blister til Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg

Losartan og hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Annex I – Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER**5. ANDET**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton for Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter - HDPE-beholder****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Losartan og hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg losartankalium og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Beholderetiket til Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter – HDPE-beholder****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

Losartan og hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg losartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton for Cozaar Comp. 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter - blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Losartan og hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg losartankalium og 25 mg hydrochlorthiazid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning. Lad blisterpakningen blive i den ydre karton.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**Blister til Cozaar Comp. 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg

Losartan og hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Annex I – Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER**5. ANDET**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton for Cozaar Comp. 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter - HDPE-beholder****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Losartan og hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg losartankalium og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Flsskeetiket til Cozaar Comp. 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter – HDPE-beholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Losartan og hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg losartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

COZAAR COMP. filmovertrukne tabletter losartankalium og hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Cozaar Comp. til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Cozaar Comp.'s virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Cozaar Comp.
3. Sådan skal De tage Cozaar Comp.
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Cozaar Comp.
6. Yderligere oplysninger

1. COZAAR COMP.'S VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Cozaar Comp. er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist (losartan) og et vanddrivende lægemiddel (hydrochlorthiazid).

Cozaar Comp. anvendes til behandling af essentiel hypertension (forhøjet blodtryk).

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE COZAAR COMP.

Tag ikke Cozaar Comp.

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for losartan, hydrochlorthiazid eller et af de øvrige indholdsstoffer
- hvis De er overfølsom (allergisk) over for andre sulfonamidaflædte stoffer (f.eks. andre thiazider, nogle antibakterielle stoffer, f.eks. cotrimoxazol, spørg lægen hvis De er i tvivl om hvad det er).
- hvis De er gravid, tror De kan være gravid eller planlægger at blive gravid (se også "Graviditet og amning")
- hvis De ammer
- hvis De har alvorligt nedsat leverfunktion
- hvis De har alvorligt nedsat nyrefunktion, eller hvis Deres nyrer ikke danner urin
- hvis De har lavt indhold af kalium, lavt indhold af natrium eller højt indhold af kalcium, som ikke kan forbedres ved behandling
- hvis De har urinsur gigt.

Vær ekstra forsigtig med at tage Cozaar Comp.

- hvis De tidligere har haft hævelse af ansigt, læber, svælg eller tunge
- hvis De tager vanddrivende medicin
- hvis De er på saltbegrænset diæt
- hvis De kaster/har kastet voldsomt op eller har/har haft kraftig diarré
- hvis De har nedsat hjertefunktion

- hvis De har forsnævring af de blodkar, der fører til nyrerne (nyrearteriestenose), eller hvis De kun har en fungerende nyre, eller de for nylig har fået nyretransplantation,
- hvis De har forsnævring af arterierne (atherosclerose), angina pectoris (smerter i brystet pga dårlig hjertefunktion)
- hvis De har "aorta- eller mitralklapstenose" (forsnævring af hjerteklapperne) eller "hypertrofisk kardiomyopati" (en sygdom der medfører fortykkelse af hjertemusklen)
- hvis De har diabetes
- hvis De har urinsur gigt
- hvis De har eller har haft en allergisk tilstand, astma eller en tilstand som kan medføre ledsmerter, hududslæt og feber (systemisk lupus erythematosus)
- hvis De har højt indhold af kalcium eller lavt indhold af kalium eller De er på en diæt med lavt kalium
- hvis De skal have bedøvelse (også hos tandlægen), eller De skal opereres, eller hvis De skal have foretaget prøver af parathyroideafunktionen, skal De fortælle Deres læge eller sundhedspersonalet, at De tager losartankalium og hydrochlorthiazid tabletter
- hvis De har primær hyperaldosteronisme (et syndrom der er forbundet med øget udskillelse af hormonet aldosteron fra binyrerne, som skyldes en abnormitet i kirtlen).

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Vanddrivende lægemidler, såsom hydrochlorthiazid der er i Cozaar Comp., kan påvirke anden medicin, ligesom anden medicin kan påvirke de vanddrivende lægemidler. Præparater, der indeholder lithium, bør ikke tages sammen med Cozaar Comp. uden lægens nøje overvågning. Særlige forholdsregler (f.eks. blodprøver) kan være hensigtsmæssige, hvis De tager kaliumtilskud, salterstatninger med kalium eller kaliumbesparende medicin, anden vanddrivende medicin, visse afføringsmidler, medicin til behandling af urinsur gigt, medicin til at kontrollere hjerterytmen eller diabetesmedicin (medicin til at tage gennem munden eller insulin). Det er også vigtigt for lægen at vide, om de tager anden medicin til at nedsætte Deres blodtryk, steroider, medicin til behandling af cancer, smertestillende medicin, medicin mod svampeinfektioner, eller medicin mod ledbetændelse, resiner mod forhøjet kolesterol, f.eks. colestyramin, medicin til muskelafslapning, sovemedicin; opioid medicin, f.eks. morfin, "pressoraminer", f.eks. adrenalin eller andre lægemidler fra samme gruppe; (diabetesmedicin til at tage gennem munden eller insulin).

Informér også lægen om, at de tager Cozaar Comp., hvis De skal have et jodholdigt kontrastmiddel.

Brug af Cozaar Comp. sammen med mad og drikke

De skal helst ikke drikke alkohol, når De tager disse tabletter; alkohol og Cozaar Comp. kan medføre gensidig øget virkning.

Diætsalt i store mængder kan modvirke virkningen af Cozaar Comp.

De kan tage Cozaar Comp. med eller uden mad.

Graviditet og amning

De bør ikke tage Cozaar Comp. i de første 12 uger af graviditeten, og De må overhovedet ikke tage det efter 13. uge, da brug under graviditet kan være skadeligt for barnet.

Hvis De bliver gravid, mens De tager Cozaar Comp., skal De omgående kontakte lægen. Skift til anden egnet behandling bør foretages før planlagt graviditet.

De må ikke tage Cozaar Comp., hvis De ammer.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Børn og unge

Der er ingen erfaring med brug af Cozaar Comp. til børn. Derfor bør Cozaar Comp. ikke gives til børn.

Ældre

Cozaar Comp. virker lige godt hos de fleste ældre og yngre personer, og de fleste ældre som yngre personer tåler det lige godt. De fleste ældre personer har brug for samme dosis som yngre.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Når De starter behandling med denne medicin, bør De ikke udføre opgaver, som kræver særlig opmærksomhed (f.eks. køre bil eller betjene farlige maskiner), indtil De ved, hvordan medicinen påvirker Dem.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Cozaar Comp.

Cozaar Comp. indeholder lactose. Hvis lægen har fortalt Dem, at der er visse sukkerarter, De ikke kan tåle, skal De kontakte Deres læge, før De tager denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE COZAAR COMP.

Tag altid Cozaar Comp. nøjagtigt efter lægens anvisning. Lægen bestemmer, hvilken dosis af Cozaar Comp. der er hensigtsmæssig for Dem, afhængigt af Deres tilstand, og om De tager anden medicin. Det er vigtigt at fortsætte med at tage Cozaar Comp., så længe lægen foreskriver det, da det vil sikre en jævn kontrol af Deres blodtryk.

Forhøjet blodtryk

Den normale dosis Cozaar Comp. til de fleste patienter med forhøjet blodtryk er 1 tablet Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg dagligt til kontrol af blodtrykket over en 24-timers periode. Dosis kan øges til 2 tabletter af losartan/hydrochlorthiazid 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter én gang dagligt, eller dosis kan ændres til 1 tablet af losartan/hydrochlorthiazid 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter (en højere styrke) pr. dag. Den højeste daglige dosis er 2 tabletter af losartan/hydrochlorthiazid 50 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter eller 1 tablet dagligt af losartan/hydrochlorthiazid 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter.

Hvis De har taget for meget Cozaar Comp.

I tilfælde af en overdosis skal De kontakte lægen omgående, så De kan få hurtig lægehjælp. Overdosering kan medføre fald i blodtrykket, hjertebanken, langsom puls, ændringer i blodets elektrolytter og væskemangel.

Hvis De har glemt at tage Cozaar Comp.

Forsøg at tage Cozaar Comp. dagligt som foreskrevet. Tag dog ikke dobbelt dosis hvis De har glemt at tage en tablet. Tag blot den næste tablet til sædvanlig tid.

4. BIVIRKNINGER

Cozaar Comp. kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De oplever følgende, skal De stoppe med at tage Cozaar Comp. og straks fortælle lægen om det eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital:

En alvorlig allergisk reaktion (udslæt, kløe, hævelse af ansigt, læber, mund eller svælg, som gør det svært at synke eller trække vejret).

Dette er en alvorlig men sjælden bivirkning, som rammer mere end 1 ud af 10.000 patienter men færre end 1 ud af 1.000 patienter. De kan få brug for hurtig lægehjælp eller indlæggelse på hospital.

Følgende bivirkninger er set:

Almindelige (berører færre end én person ud af 10 men flere end én person ud af 100):

- Hoste, infektion i øvre luftveje, tilstoppet næse, bihulebetændelse, lidelser i bihulerne
- Diarré, mavesmerter, kvalme, fordøjelsesbesvær
- Muskelsmerter eller muskelkramper, smerter i benene, rygsmerter
- Søvnløshed, hovedpine, svimmelhed
- Svaghed, træthed, smerter i brystet
- Øget indhold af kalium (som kan medføre unormal hjerterytme), nedsat hæmoglobin.

Ikke almindelige (berører færre end én person ud af 100 men flere end én person ud af 1.000):

- Blodmangel, røde eller brunlige pletter på huden (af og til især på fødder, ben, arme og balder, med ledsmerter, hævede hænder og fødder samt mavesmerter), blå mærker, nedsat antal hvide blodlegemer, blodstørkningsproblemer og blå mærker
- Manglende appetit, øget koncentration af urinsyre eller regulær urinsur gift, øget blodsukker, unormal koncentration af elektrolytter i blodet
- Angst, nervøsitet, panikangst (tilbagevendende angstanfald), forvirring, depression, unormale drømme, søvnforstyrrelser, søvnighed, nedsat hukommelse
- Stikken og prikken eller lignende fornemmelser, smerter i arme og ben, rysten, migræne, besvimelse
- Sløret syn, brænden eller stikken i øjnene, betændelse i øjets bindehinde, forværring af synet, se ting i gult
- Ringen, summen, brølen eller klikken i ørerne
- Lavt blodtryk, som kan være forbundet med ændring i stilling (man føler sig ør eller svag, når man rejser sig op), angina (smerter i brystet), unormal hjertebanken, slagtilfælde (forbigående iskæmisk hændelse i hjernen), hjerteanfald, følelse af at hjertet hamrer eller slår meget hurtigt (palpitation)
- Betændelse i blodkar, som ofte er forbundet med hududslæt eller blå mærker
- Ømhed i halsen, kortåndethed, bronkitis, lungebetændelse, vand i lungerne (som medfører besvær med at trække vejret), næseblod, løbende næse, tilstopning
- Forstoppelse, luftafgang fra tarmen, mavegener, mavekramper, opkastning, tør mund, betændelse i spytkirtlen, tandpine
- Gulst (gulfarvning af øjne og hud), betændelse i bugspytkirtlen
- Nældefeber, kløe, betændelse i huden, udslæt, rødme af huden, lysfølsomhed, tør hud, rødmen, svedtendens, hårtab
- Smerter i arme, skuldre, hofter, knæ eller andre led, ledhævelse, stivhed, muskelsvaghed
- Hyppig vandladning også om natten, unormal nyrefunktion, herunder nyrebetændelse, urinvejsinfektion, sukker i urinen
- Nedsat seksuallyst, impotens
- Hævelse af ansigtet, feber.

Sjælden (berører mere end én person ud af 10.000 og færre end én person ud af 1.000):

- Hepatitis (betændelse i leveren), unormale leverfunktionsprøver

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE COZAAR COMP.

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Cozaar Comp. efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar Cozaar Comp. i den originale yderpakning.

Hold beholderen tæt tillukket. Lad blisterpakningen blive i den ydre karton.

Åbn ikke blisterpakningen før De er klar til at tage medicinen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Cozaar Comp. indeholder

De aktive indholdsstoffer er losartankalium og hydrochlorthiazid.

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg indeholder 50 mg losartankalium og 12,5 mg hydrochlorthiazid som aktive indholdsstoffer.

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg indeholder 100 mg losartankalium og 12,5 mg hydrochlorthiazid som aktive indholdsstoffer.

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg indeholder 100 mg losartankalium og 25 mg hydrochlorthiazid som aktive indholdsstoffer.

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg og Cozaar Comp. 100 mg/25 mg indeholder følgende inaktive stoffer:

Mikrokrystallinsk cellulose, lactosemonohydrat, prægelatineret majsstivelse, magnesiumstearat, hydroxypropylcellulose, hypromellose.

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg indeholder 4,24 mg (0,108 mEq) kalium. Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg og Cozaar Comp. 100 mg/25 mg indeholder 8,48 mg (0,216 mEq) kalium.

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg og Cozaar Comp. 100 mg/25 mg indeholder også titandioxid (E171), quinolingult (E104) og carnaubavoks (E903).

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg indeholder også: Hvidt farvekoncentrat [eller de enkelte indholdsstoffer i koncentratet: Hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464) og titandioxid (E171)] samt carnaubavoks (E903).

Cozaar Comp.'s udseende og pakningsstørrelse

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg fås som fillovertrukne tabletter med eller uden delekærv.

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg fås som fillovertrukne tabletter uden delekærv.

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg fås som fillovertrukne tabletter uden delekærv.

Cozaar Comp. fås i følgende pakningsstørrelser:

Cozaar Comp. 50 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 eller 280 tabletter. HDPE-beholder à 100 tabletter.

Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE-beholder à 100 tabletter.

Cozaar Comp. 100 mg/25 mg - PVC/PE/PVDC blisterpakninger med aluminiumsfolie i pakninger à 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE-beholder à 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen Fremstiller

<Udfyldes nationalt>

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Belgien	COZAAR PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Belgien	COZAAR PLUS 50 mg/12,5 mg
Belgien	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Belgien	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg
Bulgarien	Hyzaar
Cypern	FORTZAAR
Cypern	HYZAAR
Danmark	Cozaar Comp.
Danmark	Cozaar Comp. Forte
Danmark	Cozaar Comp. 100 mg/12,5 mg
Danmark	Fortzaar
Estland	HYZAAR
Estland	FORTZAAR
Finland	Cozaar Comp
Finland	Cozaar Comp Forte
Frankrig	Fortzaar
	100 mg/25 mg film-coated tablets
Frankrig	Hyzaar
	100 mg/25 mg film-coated tablets
Frankrig	Fortzaar
	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Frankrig	Hyzaar
	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Frankrig	Fortzaar
	100 mg/12,5 mg film-coated tablets
Grækenland	HYZAAR
Grækenland	HYZAAR 100/25
Holland	Cozaar Plus 100/12,5
Holland	Fortzaar 100/25
Holland	Hyzaar 50/12,5
Irland	"Cozaar" Comp 50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Irland	"Cozaar" Comp 100 mg/25 mg film-coated tablets
Italien	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	HIZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italien	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Letland	HYZAAR 50 mg/12,5 mg
Letland	Fortzaar 100 mg/25 mg

Litauen	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorthiazide)
Litauen	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorthiazide)
Luxemburg	COZAAR PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Luxemburg	COZAAR PLUS 50 mg/12,5 mg
Luxemburg	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Luxemburg	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
Polen	HYZAAR
Polen	HYZAAR FORTE
Portugal	COZAAR Plus
Portugal	FORTZAAR
Portugal	SIAARA
Portugal	LOORTAN Plus
Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst
Rumænien	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate
Rumænien	FORTZAAR® 100 mg/25 mg, comprimate filmate
Slovenien	HYZAAR
Slovenien	FORTZAAR
Spanien	Cozaar Plus
Spanien	Fortzaar
Storbritannien	COZAAR-COMP 50/12.5 mg FILM-COATED TABLETS
Storbritannien	COZAAR-COMP 100/25 mg FILM-COATED TABLETS
Storbritannien	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets
Sverige	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Tyskland	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	FORTZAAR 100/25 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdragerade tabletter
Ungarn	Hyzaar 50/12,5 mg
Ungarn	Hyzaar Forte 100/25 mg
Østrig	Cosaar Plus – Filmdragerade tabletter
Østrig	Fortzaar - Filmdragerade tabletter
Island	COZAAR-COMP 50/12,5 mg
Island	COZAAR-COMP Forte
Island	COZAAR-COMP 100/12.5 mg
Norge	Cozaar Comp
Norge	Cozaar Comp Forte

Denne indlægsseddel blev senest godkendt