

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N),
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Österreich	Cosaar Plus - Filmtabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Österreich	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Österreich	Fortzaar-Filmtabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brüssel Belgien	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brüssel Belgien	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Bulgarien	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia Bulgarien	Hyzaar	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Zypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Zypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Cozaar Comp.	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Cozaar Comp. Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Niederlande	Fortzaar	100 mg losartan potassium – 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estland	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estland	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Niederlande	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Niederlande	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Finnland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Niederlande	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankreich	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankreich	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankreich	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankreich	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Frankreich	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Deutschland	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	FORTZAAR 100/25 mg Filmtabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Deutschland	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmtabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Deutschland	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmtabletten	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griechenland	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Griechenland	HYZAAR 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	Merck Sharp & Dohme Ungarn Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Ungarn	Merck Sharp & Dohme Ungarn Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungarn	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film- coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich					
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
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 losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
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 losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
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 losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
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 losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rom, Italien	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
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 losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
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 losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Lettland, Latvija; Skanstes street 13, LV- 1013, Riga, Lettland	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Lettland, Latvija; Skanstes street 13, LV- 1013, Riga, Lettland	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Litauen	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brüssel, Belgien	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brüssel, Belgien	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brüssel, Belgien	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar Plus 100/12,5	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Fortzaar 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Hyzaar 50/12,5	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	HYZAAR FORTE	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
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 losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
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 losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
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 losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Portugal	Heptafarma- Companhia Farmacêutica, 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 losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN Plus	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Frosst Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos, Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Rumänien	Merck Sharp & Dohme Rumänien S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, România	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate fimate	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	Merck Sharp & Dohme Rumänien S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, România	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate fimate	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slowenien	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slowenien	HYZAAR	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slowenien	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Cozaar Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanien	Fortzaar	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Schweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Vereinigtes Königreich	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12.5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	COZAAR-COMP 50/12.5MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	COZAAR-COMP Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Niederlande	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen
Norwegen	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON COZAAR COMP UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Cozaar Comp und Cozaar Comp Forte (Losartan/Hydrochlorothiazid) wurden in die von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMD(h)) erstellte Liste der Arzneimittel für die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in ihrer geänderten Fassung aufgenommen. Infolge abweichender nationaler Entscheidungen der Mitgliedstaaten über die Genehmigung der oben angeführten Arzneimittel (sowie der damit verbundenen Bezeichnungen) teilte Dänemark dem CMHP-/EMEA-Sekretariat ein offizielles Befassungsverfahren entsprechend Artikel 30 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG mit, um die Abweichungen zwischen den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels auf einzelstaatlicher Ebene zu bereinigen und somit die abweichenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in der EU zu harmonisieren.

Losartan ist ein oral wirksamer Angiotensin-II- (Ang-II-)Rezeptorantagonist, der die Ang-II-Wirkung in der Renin-Angiotensin-System- (RAS-)Kaskade am AT1-Rezeptor-Subtyp blockiert. Hydrochlorothiazid (HCTZ) ist ein Thiaziddiuretikum, das auch zur Blutdrucksenkung eingesetzt wird. Die diuretische Wirkung von HCTZ reduziert das Plasmavolumen; die Folgen sind eine gesteigerte Plasmareninaktivität, eine erhöhte Adolsteronsekretion, eine Zunahme der renalen K⁺- und HCO₃-Ausscheidung und eine Abnahme der K⁺-Konzentration im Plasma.

Abweichungen ergaben sich bei den vorhandenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in erster Linie in den Abschnitten 4.1 Anwendungsgebiete, 4.3 Gegenanzeigen, und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung.

Anwendungsgebiete (Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

- Die Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck durch eine Hydrochlorothiazid- oder Losartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird.

Nachgewiesen sind Wirksamkeit und Sicherheit für die „Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck durch eine Hydrochlorothiazid- oder Losartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird“. Der CHMP stufte die Anwendung bei dieser Indikation daher als angemessen ein.

- Als Erstlinienbehandlung für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie und für Patienten mit ausgeprägter Linksherzhypertrophie.

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die initiale Therapie einer Hypertonie mit fixen Kombinationspräparaten kein günstiges Verhältnis von Nutzen und Risiko aufweist und daher nicht angemessen ist.

Die verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass im Rahmen der zulässigen Indikation eine Erstlinientherapie mit fixen Kombinationspräparaten einer Stufentherapie vorzuziehen wäre. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie konnte innerhalb der ersten vier Wochen kein signifikanter Unterschied der blutdrucksenkenden Wirkung festgestellt werden. Mehr als 50 % der Patienten, die mit fixen Kombinationspräparaten binnen vier Wochen den Zielblutdruck erreichten, benötigten kein solches Präparat. Diese Patienten (9,4 %) wären durch eine Dauertherapie mit Kombinationspräparaten übertherapiert worden. Da demgegenüber nur 8,2 % der Patienten den Zielblutdruck etwas schneller erreichten als mit einer Stufentherapie, fällt das Nutzen-Risiko-Verhältnis sowohl für Patienten mit schwerer als auch für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie ungünstig aus.

Da der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Patientenpopulation aufzeigen konnte, deren kardiovaskuläre Leistung von einer Therapie mit fixen Kombinationspräparaten profitieren würde, beurteilt der CHMP eine solche Erstlinientherapie angesichts der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses als nicht indiziert.

- Senkung des Risikos der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Hypertonie und Linksherzhypertrophie.

Während des Befassungsverfahrens schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ durch „Schlaganfall“ zu ersetzen. Die bisherigen Auswertungen der LIFE-Studie führten jedoch zur Annahme der umfassenderen Indikationsstellung, nämlich der Senkung von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (gemessen an der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt), im Gegensatz zur Beschränkung auf den Schlaganfall. Diese breitere Indikationsstellung wird vom Antragsteller vertreten und ist in 15 Mitgliedstaaten der EU eingetragen. Ihr Grund liegt darin, dass die LIFE-Studie keine Placebo-kontrollierte Studie, die den therapeutischen Effekt bezüglich des Schlaganfalls nur im Vergleich zu Placebo untersuchte, sondern eine aktiv kontrollierte Studie war, die eine Losartan-basierte gegenüber einer Atenolol-basierten blutdrucksenkenden Behandlung anhand des primären Endpunktes der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt verglich. Dieser zusammengesetzte Endpunkt kann als repräsentativ für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität angesehen werden und ist in die Indikation zahlreicher Arzneimittel eingegangen, die im CHMP erörtert wurden (z. B. Statine).

Zum Zeitpunkt der Studie war bereits nachgewiesen, dass Betablocker in Monotherapie oder in Kombination mit Diuretika die Inzidenz vieler kardiovaskulärer Ereignisse um 15-45 % senken. Die LIFE-Studie konnte demgegenüber einen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich des Schlaganfallrisikos bei der Losartan-basierten Therapie aufzeigen, während der therapeutische Effekt in Bezug auf Myokardinfarkt und kardiovaskuläre Mortalität vergleichbar war. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die erwiesene günstige Wirkung der Betablocker auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität auch bei Losartan gegeben ist.

Mittlerweile wird der therapeutische Nutzen von Atenolol in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Frage gestellt. Aus einem kürzlich im British Medical Journal (BMJ) veröffentlichten Review geht hervor, dass insbesondere die Schlaganfall-Prävention mit Atenolol weniger effektiv ist als mit anderen Antihypertensiva: relatives Risiko von 1,26 (95 % Konfidenzintervall: 1,15 bis 1,38). Aufgrund der beobachteten Senkung des Schlaganfallrisikos um 25 % bei der Losartan-Therapie gegenüber der Atenolol-Therapie liegt die protektive Wirkung von Losartan im Bereich anderer Antihypertensiva.

Während das Plenum des CHMP die vorgeschlagene Indikation für die Losartan-Monotherapie daher mehrheitlich billigte und mit folgendem Wortlaut unterstützte: „Senkung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Hypertonie und Linksherzhypertrophie, dokumentiert durch EKG“, gelten für die Therapie mit dem fixen Kombinationspräparat folgende Erwägungen:

Der CHMP hielt einen dokumentierten Effekt der beiden Substanzen in Cozaar Comp (Losartan und HCTZ) hinsichtlich der aufgeführten Indikation, wie dies in der „Note for Guidance“ (NfG) über fixe Kombinationspräparate verlangt wird, für nicht erwiesen. In der Losartan-Gruppe erhielten 44 % der Patienten HCTZ, in der Atenolol-Gruppe 38 %. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen konnte nicht belegen, dass die Patientenpopulation mit HCTZ gegenüber der Vergleichsgruppe ohne HCTZ einen klinischen Vorteil bezüglich der klinischen Endpunkte hatte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientensubgruppen (Losartan, Atenolol, Losartan + HCTZ, Atenolol + HCTZ) beizubringen, um den Beitrag von HCTZ zum Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt besser beurteilen zu können. Ferner kann der CHMP auf der Grundlage der LIFE-Studie die Indikation einer HCTZ-Monotherapie zu Präventionszwecken nicht billigen.

Der CHMP schätzte das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Indikation Senkung des Risikos der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (oder Schlaganfallrisikos) bei Patienten mit Hypertonie

und Linksherzhypertrophie daher als ungünstig ein, sodass diese Indikation für das fixe Kombinationspräparat nicht zulässig ist.

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen:

Nach Ansicht des CHMP sollten folgende Gegenanzeigen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sämtlicher Mitgliedstaaten aufgenommen werden: schwere Niereninsuffizienz; Elektrolytstörungen wie Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyperurikämie, Schwangerschaft und Stillzeit, LAPP-Laktose-Mangel, Leberinsuffizienz, Morbus Addison. Da die zuständige Arbeitsgruppe den Gebrauch in der Pädiatrie noch prüft, kann eine definitive Beurteilung der Studien an Kindern und Jugendlichen erst nach Abschluss dieses Verfahrens erfolgen.

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung:

Nach Ansicht des CHMP sollten folgende Warnhinweise in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sämtlicher Mitgliedstaaten aufgenommen werden: Hämodialyse, Patienten mit schwarzer Hautfarbe, Herzklappenstenose, Chirurgie/Anästhesie. Da die zuständige Arbeitsgruppe den Gebrauch in der Pädiatrie noch prüft, kann eine definitive Beurteilung der Studien an Kindern und Jugendlichen erst nach Abschluss dieses Verfahrens erfolgen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nach Ansicht des CHMP sollten die Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6) ergänzt werden um die Ergebnisse des Berichts der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) über ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sowie die Empfehlungen zur Einnahme im ersten Schwangerschaftstrimenon (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Schwangerschaft und Stillzeit sollten als Kontraindikation in die Formulierung der Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufgenommen werden.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Gegenstand des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage;

- die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses beurteilt;

- der CHMP kam zu dem Schluss, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen für die nachstehende Indikation harmonisiert werden kann:

- die Behandlung des Bluthochdrucks bei Patienten, deren Blutdruck durch eine Hydrochlorothiazid- oder Losartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird;

- der CHMP kam zu dem Schluss, dass die Datenlage für folgende Indikationen nicht ausreicht und diese daher aus der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu streichen sind:

- Erstlinienbehandlung für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie und für Patienten mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko;
- Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (oder des Schlaganfallrisikos) bei Patienten mit Hypertonie und Linksherzhypertrophie;

- Schwangerschaft und Stillzeit sollten als Kontraindikation in die Formulierung der Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufgenommen werden;

hat der CHMP die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III für Cozaar Comp und die damit verbundenen Bezeichnungen (vgl. Anhang I) enthalten sind, empfohlen.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp und dazugehörige Namen (siehe Annex I) > 50 mg/12,5 mg Filmtabletten
<Cozaar Comp und dazugehörige Namen (siehe Annex I) > 100 mg/12,5 mg Filmtabletten
<Cozaar Comp und dazugehörige Namen (siehe Annex I) > 100 mg/25 mg Filmtabletten
[Nationale Angaben]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg

Jede Tablette enthält als Wirkstoffe 50 mg Losartan (als Kaliumsalz) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCT).

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg

Jede Tablette enthält als Wirkstoffe 100 mg Losartan (als Kaliumsalz) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCT).

<Cozaar Comp> 100 mg/25 mg

Jede Tablette enthält als Wirkstoffe 100 mg Losartan (als Kaliumsalz) und 25 mg Hydrochlorothiazid (HCT).

Sonstige Bestandteile:

<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg

Jede Tablette enthält 63,13 mg Lactose-Monohydrat.

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg

Jede Tablette enthält 88,40 mg Lactose-Monohydrat.

<Cozaar Comp> 100 mg/25 mg

Jede Tablette enthält 126,26 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.
[Nationale Angaben]

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg

Gelbe, ovale Filmtabletten mit der Beschriftung „717“ auf der einen und mit **oder ohne** Bruchrille auf der anderen Seite.

Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg

Weiß, ovale Filmtabletten mit der Beschriftung „745“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

<Cozaar Comp> 100 mg/25 mg

Hellgelbe, ovale Filmtabletten mit der Beschriftung „747“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.
[Nationale Angaben]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

<Cozaar Comp> ist zur Behandlung von essenziellem Bluthochdruck indiziert bei Patienten, bei denen der Bluthochdruck mit Losartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

<Cozaar Comp> kann mit anderen Antihypertonika angewendet werden.

<Cozaar Comp> Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

<Cozaar Comp> kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hypertonie

Losartan/HCT dient nicht zur Anfangsbehandlung, sondern ist für Patienten bestimmt, deren Bluthochdruck mit Losartan-Kalium oder Hydrochlorothiazid alleine nicht entsprechend eingestellt werden kann.

Es wird empfohlen eine individuelle Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen (Losartan und Hydrochlorothiazid) vorzunehmen.

Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten mit unzureichender Blutdruckkontrolle eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Erhaltungsdosis von <Cozaar Comp> beträgt einmal täglich eine Tablette <Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg (50 mg Losartan/12,5 mg HCT). Bei Patienten, die nicht ausreichend auf <Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg ansprechen, kann die Dosis auf einmal täglich eine Tablette <Cozaar Comp> 100 mg/25 mg (100 mg Losartan/25 mg HCT) erhöht werden. Die maximale Dosis ist eine Tablette <Cozaar Comp> 100 mg/25 mg einmal täglich.

Im Allgemeinen tritt die blutdrucksenkende Wirkung innerhalb von drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ein. <Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg (100 mg Losartan/12,5 mg HCT) ist für Patienten geeignet, die bereits mit 100 mg Losartan behandelt wurden und die eine zusätzliche Kontrolle des Blutdrucks benötigen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialysepatienten

Bei Patienten mit einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion (d. h. einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min) ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Losartan/Hydrochlorothiazid Tabletten sind nicht für Patienten unter Hämodialyse empfohlen. Losartan/HCT Tabletten dürfen nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (d. h. einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Patienten mit intravaskulärem Flüssigkeitsverlust

Ein Flüssigkeits- und/oder Natriumverlust ist vor der Gabe von Losartan/HCT Tabletten auszugleichen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Losartan/HCT ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Anwendung bei älteren Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist normalerweise nicht notwendig.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre)

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen. Deshalb sollten Losartan/HCT Tabletten Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Losartan, Sulfonamid-Derivate (wie Hydrochlorothiazid) oder einen der sonstigen Bestandteile
- Therapieresistente Hypokaliämie oder Hyperkalziämie
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, Cholestase und obstruktive Erkrankungen der Gallenwege
- Therapierefraktäre Hyponatriämie
- Symptomatische Hyperurikämie/Gicht
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance <30ml/min)
- Anurie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Losartan

Angioödem

Patienten mit einem Angioödem (Schwellung von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) in der Vorgeschichte sind engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Hypotonie und intravasaler Flüssigkeitsverlust

Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Einnahme oder nach Erhöhung der Dosis, kann bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust und/oder Salzverlust durch forcierte Diurese oder hoch dosierte Diuretika-Therapie, salzarme Diät, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Diese Zustände sollten vor der Gabe von <Cozaar Comp> Tabletten ausgeglichen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Störungen des Elektrolythaushalts

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit oder ohne Diabetes mellitus liegt häufig ein Elektrolytungleichgewicht vor, das ausgeglichen werden sollte. Deshalb sollten die Serum-Kaliumspiegel und Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig überwacht werden; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln und kaliumhaltigen Salzersatz mit Losartan wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörungen

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten, die zeigen, dass es zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Losartan bei Patienten mit Leberzirrhose kommt, sollte <Cozaar Comp> bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte mit Vorsicht eingesetzt werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit Losartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung. Daher ist <Cozaar Comp> bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Auf Grund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wurde über Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen berichtet (vor allem bei Patienten, deren Nierenfunktion abhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist, wie bei schwerer Herzinsuffizienz oder einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung). Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere ein Anstieg von Blut-Harnstoff und Serum-Kreatinin beobachtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Beendigung der Therapie reversibel sein. Losartan sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht eingesetzt werden.

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, die über eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von <Cozaar Comp> nicht empfohlen.

Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung

Wie mit jeder antihypertensiven Therapie kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zur Folge haben.

Herzinsuffizienz

Bei herzinsuffizienten Patienten, mit oder ohne Nierenfunktionsstörung besteht, wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, das Risiko eines starken arteriellen Blutdruckabfalls und einer (oft akuten) Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie mit anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

Ethnische Unterschiede

Wie bei ACE-Hemmern beobachtet, sind Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offensichtlich weniger wirksam in der Blutdrucksenkung als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe.

Möglicherweise liegt das an einer höheren Prävalenz niedriger Renin-Spiegel in der Population von Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Schwangerschaft

Eine Therapie mit <Cozaar Comp> sollte während einer Schwangerschaft nicht eingeleitet werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, es sei denn, dass die Fortführung einer Losartan/HCT-Therapie als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die <Cozaar Comp>-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Elektrolyt-/Flüssigkeitsungleichgewicht

Wie bei jeder antihypertensiven Therapie kann es bei einigen Patienten zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen eines Flüssigkeits- oder Elektrolytverlusts beobachtet werden, wie z. B. Flüssigkeitsverlust, Hyponatriämie, hypochlorämische Alkalose, Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie, die bei zusätzlichem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Regelmäßige Bestimmungen der Elektrolyte im Serum sollten in angemessenen zeitlichen Abständen bei solchen Patienten durchgeführt werden. Bei heissem Wetter kann bei Patienten mit Ödemen eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.

Metabolische und endokrine Effekte

Eine Thiazid-Therapie kann die Glucose-Toleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung der Antidiabetika einschließlich Insulin kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazid-Therapie manifest werden.

Thiazide können zu einer Erniedrigung der Kalziumausscheidung über den Urin und zu einer vorübergehenden geringen Erhöhung des Serum-Kalziums führen. Eine ausgeprägte Hyperkalziämie kann ein Hinweis auf eine unerkannte Nebenschilddrüsenüberfunktion sein.

Bevor Nebenschilddrüsenfunktionstests durchgeführt werden, sollten Thiazide abgesetzt werden.

Unter einer Diuretikabehandlung mit Thiaziden kann es zu einer Erhöhung der Cholesterin- und Triglyzerid-Werte kommen.

Eine Thiazid-Therapie kann bei einigen Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht verursachen. Da Losartan den Harnsäuregehalt reduziert, kann die Kombination von Losartan und Hydrochlorothiazid die durch Diuretika induzierte Hyperurikämie abschwächen.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder einer progressiven Lebererkrankung sollten Thiazide mit Vorsicht angewendet werden, da sie eine intrahepatische Cholestase verursachen können und da kleine Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zum hepatischen Koma führen können. <Cozaar Comp> ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Sonstiges

Bei Patienten unter Thiaziden kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, unabhängig davon, ob eine Allergie oder ein Bronchialasthma in der Vorgeschichte bekannt ist oder nicht. Unter der Anwendung von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen (siehe Abschnitt 6.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Losartan

Es wurde berichtet, dass Rifampicin und Fluconazol die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten verringern. Die klinische Bedeutung dieser Wirkung ist unbekannt.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren, Amilorid) von Kalium- oder kaliumhaltigen Salzergänzungsmitteln, zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Natriumausscheidung beeinflussen, kann die Lithiumausscheidung reduziert werden. Deshalb sollte eine sorgfältige Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Lithiumsalzen mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten stattfinden.

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR; d. h. COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung und nicht-selektive NSAR) gleichzeitig angewendet werden, kann die antihypertensive Wirkung abgeschwächt werden. Besonders bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit NSAR zu einem erhöhtem Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums führen.

Diese Kombinationen sollten mit Vorsicht besonders bei älteren Patienten angewendet werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach sollte in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion, die mit nicht steroidal Antirheumatika einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, behandelt werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Absetzen der Therapie reversibel sein.

Andere eine Hypotonie verursachende Substanzen wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen, Amifostin:
Gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln, deren Haupt- oder Nebenwirkung die Blutdrucksenkung ist, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Hydrochlorothiazid

Bei gleichzeitiger Gabe der folgenden Arzneimittel mit Thiazid-Diuretika kann es zu Wechselwirkungen kommen:

Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva:

Eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin):

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein. Metformin sollte aufgrund des Risikos einer Laktatazidose durch eine durch HCT verursachte mögliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Andere antihypertensive Arzneimittel:

Additiver Effekt.

Colestyramin und Colestipolharze:

Bei gleichzeitiger Gabe von anionischen Austauschharzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid gestört. Einzeldosen von entweder Colestyramin- oder Colestipolharzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 % bzw. 43 %.

Kortikosteroide, ACTH:

Verstärkter Elektrolytverlust, vor allem Hypokaliämie.

Blutdrucksteigernde Amine (z. B. Adrenalin):

Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf blutdrucksteigernde Amine, aber nicht in einem Ausmaß, das deren Anwendung ausschließen würde.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin):

Mögliche Wirkungsverstärkung der Muskelrelaxanzien.

Lithium:

Diuretische Arzneimittel reduzieren die renale Clearance von Lithium und erhöhen dadurch stark das Risiko für eine Lithium-Toxizität; eine gleichzeitige Gabe wird nicht empfohlen.

Arzneimittel zur Behandlung der Gicht (Probenecid, Sulfinpyrazon, und Allopurinol):

Eine Dosisanpassung der urikosischen Arzneimittel kann notwendig sein, da Hydrochlorothiazid den Spiegel der Serum-Harnsäure anheben kann. Eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig sein. Die Koadministration von Thiaziden kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperidin):

Durch abnehmende gastrointestinale Motilität und Entleerungsrate des Magens wird die Bioverfügbarkeit der Diuretika vom Thiazid-Typ erhöht.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat):

Thiazide können die renale Exkretion von Zytostatika reduzieren und so deren myelosuppressive Effekte verstärken.

Salizylate:

Unter hohen Dosen von Salizylaten kann Hydrochlorothiazid die toxischen Effekte der Salizylate auf das zentrale Nervensystem erhöhen.

Methyldopa:

Es gab vereinzelte Berichte über das Auftreten einer hämolytischen Anämie unter gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa.

Cyclosporin:

Gleichzeitige Anwendung mit Cyclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und gichtähnlicher Komplikationen erhöhen.

Digitalisglykoside:

Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Arzneimittel, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden:

Regelmäßiges Überwachen des Serum-Kaliums und des EKGs wird bei Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die durch Schwankungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) sowie mit den folgenden Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) induzierenden Arzneimitteln (einschl. einiger Antiarrhythmika) empfohlen, da Hypokaliämie als prädisponierender Faktor für Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) gilt:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid).
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid).
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol).
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin als intravenöse Anwendung, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin als intravenöse Anwendung).

Kalziumsalze:

Thiaziddiuretika können die Serum-Kalzium-Spiegel aufgrund verminderter Exkretion erhöhen. Wenn Kalziusersatzmittel verordnet werden müssen, sollte der Serum-Kalzium-Spiegel überwacht und die Kalziumdosierung entsprechend angepasst werden.

Arzneimittel/Labor-Test-Wechselwirkungen:

Wegen ihrer Wirkung auf den Kalzium-Stoffwechsel können Thiazide Nebenschilddrüsenfunktionstests beeinflussen.

Carbamazepin:

Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische Überwachung und die Überwachung der biologischen Funktionen ist erforderlich.

Iodhaltige Kontrastmittel:

Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydrierung besteht ein erhöhtes Risiko eines akuten Nierenversagens, besonders bei hohen Dosen des iodhaltigen Mittels. Die Patienten sollten vor der Anwendung rehydriert werden.

Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH oder stimulierende Laxanzien:

Hydrochlorothiazid kann das Elektrolytungleichgewicht intensivieren, insbesondere eine Hypokaliämie.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von <Cozaar Comp> im 1. Trimenon der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von <Cozaar Comp> im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Daten zum teratogenen Risiko nach Exposition mit einem ACE-Hemmer während des 1. Trimenons der Schwangerschaft sind bisher nicht aussagekräftig, jedoch kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorhanden sind, ist nicht auszuschließen, dass bei dieser Arzneimittelklasse ähnliche Risiken existieren. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollten auf alternative blutdrucksenkende Therapien mit einem bewährten Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, es sei denn, dass die Fortführung einer Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als unbedingt erforderlich erachtet wird. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die <Cozaar Comp>-Therapie umgehend beendet werden, und falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Eine <Cozaar Comp>-Exposition im 2. und 3. Trimenon führt beim Menschen bekanntermaßen zu fetotoxischen Effekten (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und zu toxischen Effekten beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie; siehe Abschnitt 5.3 "Präklinische Daten zur Sicherheit"). Sollte es ab dem 2. Trimenon einer Schwangerschaft zu einer <Cozaar Comp>-Exposition gekommen sein, sollten Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels durchgeführt werden.

Neugeborene, deren Mütter <Cozaar Comp> eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid kann sowohl das Plasmavolumen als auch die uteroplazentale Durchblutung reduzieren. Thiazide sind plazentagängig und lassen sich im Blut der Nabelschnur nachweisen. Sie können Störungen des fetalen Elektrolythaushalts und möglicherweise andere Reaktionen verursachen, die bei Erwachsenen beobachtet werden. Fälle von Thrombozytopenie bei Neugeborenen sowie fetaler oder neonataler Ikterus wurden nach Behandlung der Mutter mit Thiaziden berichtet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Losartan in die menschliche Muttermilch übergeht. Bei Ratten geht Losartan jedoch in die Milch über. Thiazide gehen in die menschliche Muttermilch über und können die Milchproduktion hemmen. Aufgrund möglicher schädlicher Wirkungen auf den Säugling ist die Anwendung von <Cozaar Comp> während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen, dass unter einer antihypertensiven Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden entsprechend System-Organ-Klasse und Häufigkeit nach folgender Definition gruppiert:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten: $\leq 1/10.000$

Nicht bekannt: $\leq 1/10.000$

(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In klinischen Studien mit Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid wurden keine besonderen Nebenwirkungen für diese Arzneimittelkombination beobachtet. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren auf jene beschränkt, über die bereits unter Losartan-Kalium und/oder Hydrochlorothiazid beobachtet wurden.

In kontrollierten klinischen Studien bei essenzieller Hypertonie war Schwindel die einzige Nebenwirkung, die mit einer Inzidenz von 1 % und mehr häufiger bei Patienten der Losartan-Kalium/Hydrochlorothiazid-Gruppe als der Placebo-Gruppe auftrat.

Neben diesen Effekten wurden weitere Nebenwirkungen nach Markteinführung wie folgt berichtet:

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis

Untersuchungen

Selten: Hyperkaliämie, Erhöhung der ALT

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei den Einzelkomponenten beobachtet und können potentielle Nebenwirkungen von Losartan/Hydrochlorothiazid sein:

Losartan

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie, Purpura Schoenlein-Henoch, Ekchymosen, Hämolyse

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Gicht

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Angst, Angst-/Panikstörungen, Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Somnolenz, Gedächtnisstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Gelegentlich: Nervosität, Parästhesien, periphere Neuropathie, Tremor, Migräne, Synkope

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Verschwommensehen, Brennen/Stechen im Auge, Konjunktivitis, Verlust der Sehschärfe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, orthostatische Hypotension, Sternalgie, Angina pectoris, Grad-II AV-Block, zerebraler Insult, Myokardinfarkt, Palpitationen, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Sinus Bradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Sinusitis, Erkrankungen der Nebenhöhlen

Gelegentlich: Beschwerden im Rachenraum, Pharyngitis, Laryngitis, Dyspnoe, Bronchitis, Nasenbluten, Rhinitis, verstopfte Atemwege

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie

Gelegentlich: Verstopfung, Zahnschmerzen, trockener Mund, Flatulenz, Gastritis, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie, Dermatitis, trockene Haut, Erythem, Flush, Lichtempfindlichkeit, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Myalgie

Gelegentlich: Schmerzen in den Armen, Gelenkschwellungen, Knieschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Schulterschmerzen, Steifigkeit, Arthralgie, Arthritis, Coxalgie, Fibromyalgie, Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Gelegentlich: Nykturie, häufiges Wasserlassen, Harnwegsinfektionen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: verminderte Libido, Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb

Gelegentlich: Gesichtsoedem, Fieber

Untersuchungen:

Häufig: Hyperkaliämie, leichte Abnahme des Hämatokrit und Hämoglobin

Gelegentlich: leichter Anstieg von Blut-Harnstoff und der Serumkreatininspiegel

Sehr selten: Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin

Hydrochlorothiazid

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Agranulozytose, aplastische Anämie, immunhämolytische Anämie, Leukozytopenie, Purpura, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Insomnie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Gelegentlich: vorübergehendes Verschwommensehen, Xanthopsie

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Atemnotsyndrom einschließlich Pneumonitis und Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Sialoadenitis, Krämpfe, Magenirritationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus (intrahepatische Cholestase), Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Photosensibilität, Urtikaria, toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Glykosurie, interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber, Schwindel

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosis mit <Cozaar Comp> vor. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Therapie mit <Cozaar Comp> muss abgebrochen und der Patient streng überwacht werden. Vorgeschlagene Maßnahmen beinhalten induziertes Erbrechen, falls die Einnahme erst kürzlich erfolgte, sowie Korrektur von Dehydrierung, Elektrolytstörungen, hepatischem Koma und Blutdruckabfall entsprechend den Leitlinien.

Losartan

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen beim Menschen vor. Wahrscheinliche Symptome sind Blutdruckabfall und Tachykardie; eine Bradykardie kann durch parasymphatische (vagale) Stimulation auftreten. Wenn ein symptomatischer Blutdruckabfall auftreten sollte, sollten unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

Hydrochlorothiazid

Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind diejenigen, die durch einen Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochloridämie, Hyponatriämie) und eine Dehydrierung auf Grund von starker Diurese verursacht werden. Wurde zusätzlich Digitalis angewendet, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

Der Anteil an Hydrochlorothiazid, der durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination aus einem Angiotensin II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist und einem Thiazid-Diuretikum, Antihypertonikum
ATC-Code: C09DA01

Losartan-Hydrochlorothiazid

Die Bestandteile von <Cozaar Comp> wirken additiv antihypertensiv, die Blutdrucksenkung ist stärker als nach Gabe der Einzelbestandteile. Dieser Effekt scheint ein Ergebnis der komplementären Wirkung beider Bestandteile zu sein. Durch den diuretischen Effekt steigert Hydrochlorothiazid die Plasma-Renin-Aktivität, die Aldosteronsekretion sowie die Angiotensin-II-Spiegel und verringert das Serum-Kalium. Losartan blockiert alle physiologisch wichtigen Wirkungen von Angiotensin-II und durch Hemmung von Aldosteron könnte dies tendenziell zu einer Abschwächung des Kaliumverlusts in Verbindung mit dem Diuretikum führen.

Losartan besitzt nachweislich einen vorübergehenden leichten urikosurischen Effekt. Hydrochlorothiazid führt zu mäßigen Anstiegen der Harnsäure. Die Kombination aus Losartan und Hydrochlorothiazid führt tendenziell zu einer Abschwächung der durch Diuretika induzierten Hyperurikämie.

Der antihypertensive Effekt von <Cozaar Comp> bleibt für 24 Stunden erhalten. In klinischen Studien von mindestens einjähriger Dauer blieb die antihypertensive Wirkung bei fortlaufender Behandlung erhalten. Trotz deutlicher Senkung des Blutdrucks hatte <Cozaar Comp> keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz. In klinischen Studien wurde nach einer 12-wöchigen Behandlung mit 50 mg Losartan/12,5 mg Hydrochlorothiazid eine Senkung der Werte am Ende des Dosierungsintervalls beim diastolischen Blutdruck im Sitzen um durchschnittlich bis zu 13,2 mmHg erreicht.

<Cozaar Comp> reduziert effektiv den Blutdruck bei Männern und Frauen, bei Patienten mit schwarzer und nicht schwarzer Hautfarbe sowie bei jüngeren (< 65 Jahre) und älteren (≥ 65 Jahre) Patienten und ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam.

Losartan

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist. Angiotensin II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin II bindet an den AT₁-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z. B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren, Herz), und ruft einige wichtige biologische Wirkungen hervor, einschließlich Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen.

Losartan blockiert selektiv den AT₁-Rezeptor. *In vitro* und *in vivo* hemmen Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung. Eine agonistische Wirkung besitzt Losartan nicht, auch erfolgt keine Blockierung anderer Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation von Bedeutung sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung bradykininvermittelter unerwünschter Wirkungen.

Während der Gabe von Losartan führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninbildung zum Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Ein Anstieg der PRA führt zum Anstieg von Angiotensin II im Plasma. Trotz dieser Anstiege bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteron-Konzentration erhalten, was auf eine effektive

Angiotensin II-Rezeptor-Blockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan sanken die PRA- und Angiotensin II-Werte binnen drei Tagen auf die Ausgangswerte.

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine weit größere Affinität für den AT₁-Rezeptor als für den AT₂-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10- bis 40fach wirksamer auf Gewichtsbasis als Losartan.

In einer Studie, deren Design daraufhin abzielte, die Inzidenz von Husten bei Patienten unter Losartan mit der bei Patienten unter ACE-Hemmern zu vergleichen, wurde eine ähnliche Inzidenz von Husten bei Patienten unter Losartan oder Hydrochlorothiazid berichtet, die signifikant geringer war als die bei Patienten unter einem ACE-Hemmer. Insgesamt war darüber hinaus die Inzidenz von Spontanberichten über Husten in einer Meta-Analyse von 16 doppelblinden klinischen Studien mit 4131 Patienten bei den Patienten unter Losartan (3,1 %) ähnlich wie bei den Patienten unter Placebo (2,6 %) oder unter Hydrochlorothiazid (4,1 %), wohingegen die Inzidenz unter ACE-Hemmern 8,8 % betrug.

Bei nicht-diabetischen Bluthochdruck-Patienten mit Proteinurie reduzierte die Gabe von Losartan-Kalium signifikant die Proteinurie und die fraktionelle Ausscheidung von Albumin und IgG. Unter Losartan bleibt die glomeruläre Filtrationsrate erhalten und die Filtrationsfraktion reduziert. Losartan erniedrigt die Serum-Harnsäure (gewöhnlich <0,4 mg/dl) anhaltend auch unter Dauertherapie.

Losartan hat keine Wirkung auf die autonomen Reflexe und keinen anhaltenden Effekt auf Noradrenalin im Plasma.

Bei Patienten mit linksventrikulärer Herzinsuffizienz führten 25 mg und 50 mg Losartan zu positiven hämodynamischen und neurohormonalen Effekten. Diese zeichnen sich durch eine Erhöhung des Herzindex und einer Erniedrigung des pulmonalen arteriellen Verschlussdrucks, systemischen Gefäßwiderstands, mittleren systemischen arteriellen Drucks und Herzfrequenz sowie einer Erniedrigung der Aldosteron- bzw. Noradrenalin Spiegel im Blutkreislauf aus. Das Auftreten eines Blutdruckabfalls war bei diesen herzinsuffizienten Patienten dosisabhängig.

Hypertoniestudien

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie statistisch signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5-6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug etwa 70-80 % des Effekts, der 5-6 Stunden nach der Gabe zu sehen war.

Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung zeigte Losartan keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz.

Losartan ist bei Männern ebenso wirksam wie bei Frauen, bei jüngeren Hypertonikern (unter 65 Jahren) ebenso wie bei älteren.

LIFE-Studie

Die Losartan-Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE) war eine randomisierte, dreifach-verblindete und aktiv-kontrollierte Studie mit 9193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie.

Die Patienten erhielten zu Beginn randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg einmal täglich. Wenn der Zielblutdruck (< 140/90 mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertonika (nicht jedoch ACE-Hemmer, Angiotensin-II-

Rezeptor-Antagonisten oder Betarezeptorenblocker) in beiden Gruppen zusätzlich gegeben, um das Ziel einer vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks in beiden Gruppen zu erreichen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten, vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion um 13,0 % ($p=0,021$, 95 % Konfidenzintervall 0,77-0,98) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt. Dies war hauptsächlich auf die Senkung der Schlaganfallsrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan senkte das relative Risiko für einen Schlaganfall um 25 % ($p=0,001$, 95 % Konfidenzintervall 0,63-0,89) im Vergleich zu Atenolol. Die Rate der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung der Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die Elektrolytrückresorption im renalen Tubulus und erhöhen direkt die Ausscheidung von Natrium und Chlorid in ungefähr gleichen Äquivalentmengen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid reduziert das Plasmavolumen, erhöht die Plasmareninaktivität und die Aldosteronsekretion gefolgt von einer erhöhten Kalium- und Bikarbonatausscheidung über den Urin und einer Abnahme des Serumkaliumspiegels. Die Verbindung der Renin-Aldosteron-Achse erfolgt über Angiotensin II, daher führt die Koadministration eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und einem Thiazid tendenziell zu einer Umkehr des Thiazidiuretika-assoziierten Kaliumverlusts.

Nach oraler Gabe tritt die Diurese innerhalb von 2 Stunden ein, mit maximaler diuretischer Wirkung nach 4 Stunden. Die Wirkdauer beträgt 6-12 Stunden und die antihypertensive Wirkung hält bis zu 24 Stunden an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Losartan

Nach oraler Einnahme wird Losartan gut resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Karboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan-Filmtabletten beträgt ca. 33 %. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan werden in einer Stunde, des aktiven Metaboliten in 3-4 Stunden erreicht. Bei gleichzeitiger Verabreichung des Arzneimittels mit einer standardisierten Mahlzeit wurde kein signifikanter klinischer Effekt auf das Plasmakonzentrationsprofil von Losartan beobachtet.

Verteilung

Losartan

Losartan und sein aktiver Metabolit sind zu ≥ 99 % eiweißgebunden, primär an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter. Studien bei Ratten zeigen, dass Losartan die Blut-Hirn-Schranke kaum – wenn überhaupt - passiert.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig, passiert aber nicht die Blut-Hirn-Schranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

Losartan

Etwa 14 % von intravenös oder oral gegebenen Losartan werden zu dem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit ¹⁴C-markiertem Losartan zeigten nach oraler und intravenöser Gabe, dass die Radioaktivität im Plasma vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zuzuschreiben ist. Bei etwa 1 % der Probanden war eine geringe Konversion von Losartan in den aktiven Metaboliten festzustellen.

Zusätzlich zum aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet, einschließlich zweier Hauptmetaboliten, die durch Hydroxylierung der Butylseitenkette gebildet werden und einem Nebenmetaboliten, einem N-2 Tetrazol-Glucuronid.

Ausscheidung

Losartan

Die Plasma-Clearance von Losartan bzw. seines aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min. Die Werte für die renale Clearance liegen bei etwa 74 ml/min (Losartan) und 26 ml/min (aktiver Metabolit). Nach oraler Einnahme werden etwa 4 % der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden, etwa 6 % der Dosis erscheinen im Urin als aktiver Metabolit. Bis zu oralen Dosen von 200 mg Losartan-Kalium ist die Pharmakokinetik von Losartan und seines aktiven Metaboliten linear.

Nach oraler Einnahme verlaufen die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 2 Stunden bzw. 6-9 Stunden. Bei einer Dosierung mit 100 mg einmal täglich akkumulieren weder Losartan noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma.

Die Ausscheidung von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt biliär und renal. Nach oraler Gabe von ¹⁴C-markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35 % der Radioaktivität im Urin und 58 % in den Faeces gefunden.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern schnell über die Niere ausgeschieden. Bei der Messung des Plasmaspiegels über mindestens 24 Stunden wurde beobachtet, dass die Plasma Halbwertszeit zwischen 5,6 und 14,8 Stunden schwankt. Mindestens 61 % der oralen Dosis wird unverändert innerhalb 24 Stunden ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Losartan-Hydrochlorothiazid

Bei älteren Hypertonikern waren die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten sowie die Resorption von Hydrochlorothiazid nicht signifikant unterschiedlich zu jenen, die bei jungen Hypertonikern beobachtet wurden.

Losartan

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger alkoholinduzierter Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel von Losartan und seines aktiven Metaboliten nach oraler Gabe 5fach bzw. 1,7fach höher als bei jungen männlichen Probanden.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Studien, einschließlich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenem Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das toxische Potential einer Kombination von Losartan/Hydrochlorothiazid nach oraler Gabe wurde in Studien zur chronischen Toxizität mit bis zu sechsmonatiger Dauer mit Ratten und

Hunden bewertet. Die in diesen Studien mit der Kombination beobachteten Veränderungen wurden hauptsächlich durch den Bestandteil Losartan bewirkt. Die Verabreichung der Losartan/Hydrochlorothiazid Kombination führte zu einer Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Serum, einer Abnahme im Herzgewicht (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinalen Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien).

Kein Hinweis auf Teratogenität ergab sich bei Ratten oder Kaninchen bei Gabe von Losartan/Hydrochlorothiazid. Bei Ratten wurde fetale Toxizität, erkennbar an einem leichten Anstieg überzähliger Rippen in der F₁-Generation, beobachtet, wenn weibliche Tiere vor und während der Gestation therapiert wurden. Wie auch in Studien mit Losartan allein festgestellt, kam es zu unerwünschten Wirkungen an Feten und Neonaten, wie renaler Toxizität oder Tod der Feten, wenn trächtigen Ratten während der späten Gestation und/oder Laktation Losartan-Hydrochlorothiazid verabreicht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

<Cozaar Comp 50 mg/12.5 mg>, <Cozaar Comp 100 mg/12.5 mg> und <Cozaar Comp 100 mg/25 mg>:

Mikrokristalline Cellulose (E460),
Lactose-Monohydrat,
vorverkleisterte Maisstärke,
Magnesiumstearat (E572),
Hyprolose (E463),
Hypromellose (E464),

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

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

und Cozaar Comp 100 mg/25 mg enthält 8,48 mg (0,216 mEq) Kalium.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg und Cozaar Comp 100 mg/25 mg enthalten auch Titandioxid (E 171), Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104) und Carnaubawachs (E903)

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg enthalten auch: weisses Farbkonzentrat (oder die Einzelbestandteile des Konzentrats: Hyprolose (E463), Hypromellose (E464) und Titandioxid (E 171) und Carnuba Wachs (E903). Carnuba Wachs (E903), Titanium dioxide (E171)

Cozaar Comp 100 mg/25 mg enthalten auch: Titandioxid (E 171), Chinolingelb-Aluminiumsalz (E 104) und Carnaubawachs (E903)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/25 mg
3 Jahre

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 oder 280 Tabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 Tabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg> - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, oder 280 Tabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**Umkarton für <Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg Filmtabletten Blister****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 oder 280 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[Nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg>]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung für <Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Nationale Angaben]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

oder

Verw. bis:

oder

EXP.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

oder

LOT

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg Filmtabletten HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[Nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg>]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**Flaschenetikett für <Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg Filmtabletten HDPE Flasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[Nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg Filmtabletten Blister

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 oder 280 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg>

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blister für <Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg Filmtabletten****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

oder

Verw. bis:

oder

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

oder

LOT

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg Filmtabletten HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[Nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg>

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Flaschenetikett für <Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg Filmtabletten HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar Comp> 100 mg/25 mg Filmtabletten Blister

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp> 100 mg/25 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 oder 280 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar Comp> 100 mg/25 mg>

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung für <Cozaar Comp> 100 mg/25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp> 100 mg/25 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

oder

Verw. bis:

oder

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

oder

LOT

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für <Cozaar Comp> 100 mg/25 mg Filmtabletten HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp> 100 mg/25 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

<Cozaar Comp> 100 mg/25 mg>

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Flaschenetikett für <Cozaar Comp> 100 mg/25 mg Filmtabletten HDPE Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Cozaar Comp> 100 mg/25 mg Filmtabletten

Losartan und Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 25 mg Hydrochlorothiazid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Nationale Angaben]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Nationale Angaben]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[Nationale Angaben]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[Nationale Angaben]

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

<Cozaar Comp> Filmtabletten Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist <Cozaar Comp> und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von <Cozaar Comp> beachten?
3. Wie ist <Cozaar Comp> einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist <Cozaar Comp> aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST <COZAAR COMP> UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

<Cozaar Comp> ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Losartan) und einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid).

<Cozaar Comp> wird angewendet zur Behandlung der essenziellen Hypertonie (Bluthochdruck).

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON <COZAAR COMP> BEACHTEN?

<Cozaar Comp> darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Losartan, Hydrochlorothiazid oder einen der sonstigen Bestandteile von <Cozaar Comp> sind
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen sulfonamidhaltige Präparate sind (z. B. andere Thiazide, einige Antibiotika wie Cotrimoxazol; fragen Sie Ihren Arzt, falls Sie sich nicht sicher sind)
- wenn Sie schwanger sind, glauben schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft planen (siehe auch "Schwangerschaft und Stillzeit")
- wenn Sie stillen
- wenn Ihre Leberfunktion deutlich eingeschränkt ist
- wenn Ihre Nierenfunktion deutlich eingeschränkt ist oder ihre Nieren keinen Urin produzieren
- wenn Sie einen niedrigen Kalium-, niedrigen Natrium- oder hohen Kalziumspiegel haben, der/die nicht behandelbar ist/sind
- wenn Sie an Gicht leiden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von <Cozaar Comp> ist erforderlich,

- wenn Sie ein bereits einmal ein Angioödem hatten (Überempfindlichkeitsreaktion mit Schwellungen von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge)

- wenn Sie Diuretika (Entwässerungstabletten) einnehmen
- wenn Sie eine salzarme Diät einhalten
- wenn Sie starkes Erbrechen und/oder Durchfall hatten oder haben
- wenn Sie an Herzleistungsschwäche leiden
- wenn Sie an einer Verengung der zu den Nieren führenden Blutgefäße (Nierenarterienstenose) leiden, nur eine funktionierende Niere haben oder vor kurzem eine Nierentransplantation hatten,
- wenn Sie an einer Verengung der Arterien (Atherosklerose), Angina pectoris (Brustschmerzen aufgrund verminderter Durchblutung der Herzkranzgefäße) leiden
- wenn Sie an einer "Aorten- oder Mitralklappensteose" (Verengung der Herzklappen) oder einer "hypertrophen Kardiomyopathie" (einer Erkrankung, die eine Verdickung des Herzmuskels verursacht) leiden,
- wenn Sie Diabetiker (zuckerkrank) sind
- wenn Sie Gicht haben/hatten
- wenn Sie Allergien haben oder hatten, an Asthma oder unter einer Erkrankung leiden, die mit die Gelenkschmerzen, Hautrötungen und Fieber einhergeht (systemischer Lupus erythematodes)
- wenn Sie einen hohen Kalzium- oder niedrigen Kaliumspiegel haben oder eine kaliumarme Diät einhalten
- wenn Sie eine Narkose erhalten (auch beim Zahnarzt) bzw. sich einer Operation unterziehen müssen, oder wenn Sie ihre Nebenschilddrüsenfunktion testen lassen, müssen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Personal mitteilen, dass Sie Losartan/Hydrochlorothiazid Tabletten einnehmen.
- wenn Sie an primärem Hyperaldosteronismus leiden (Erkrankung, die mit einer erhöhten Abgabe des Hormons Aldosteron aus der Nebenniere einhergeht, verursacht durch eine Anomalie der Nebenniere).

Bei Einnahme von <Cozaar Comp> mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen /angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Diuretika wie das in <Cozaar Comp> enthaltende Hydrochlorothiazid können Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln haben. Lithiumhaltige Arzneimittel dürfen nicht mit <Cozaar Comp> ohne enge ärztliche Überwachung eingenommen werden. Bestimmte Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Bluttests) können angebracht sein, wenn Sie Kaliumergänzungsmittel, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder kaliumsparende Arzneimittel, andere Diuretika ("Wassertabletten"), einige Abführmittel, Arzneimittel zur Behandlung der Gicht, Arzneimittel, die den Herzrhythmus kontrollieren oder gegen Diabetes (Zuckerkrankheit) wirken (Arzneimittel zum Einnehmen oder Insulin) einnehmen/anwenden. Es ist auch für Ihren Arzt wichtig zu wissen, ob Sie andere Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks, Steroide, Arzneimittel zur Krebsbehandlung, Schmerzmittel, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen, Arzneimittel gegen Arthritis, Anionenaustauscherharze, die zur Behandlung des hohen Cholesterinspiegels angewendet werden, wie Colestyramin, Arzneimittel mit muskelerschlaffender Wirkung, Schlaftabletten (Barbiturate), Opioide (opiat-ähnliche Arzneimittel) wie Morphin, blutdrucksteigernde Amine wie Adrenalin oder andere Arzneimittel der gleichen Gruppe einnehmen/anwenden.

Bitte informieren Sie auch ihren Arzt, dass Sie <Cozaar Comp> einnehmen, wenn Sie demnächst iodhaltige Röntgenkontrastmittel erhalten sollen.

Bei Einnahme von <Cozaar Comp> zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es ist ratsam, während der Einnahme dieser Tabletten keinen Alkohol zu trinken: Alkohol und <Cozaar Comp> Tabletten können gegenseitig Ihre Wirkung verstärken.

Die Anwendung von Diätsalzen in grossen Mengen kann der Wirkung von <Cozaar Comp> entgegenwirken.

<Cozaar Comp> kann zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten <Cozaar Comp> während der ersten 12 Wochen der Schwangerschaft nicht einnehmen. Ab der 13. Schwangerschaftswoche dürfen Sie Cozaar auf keinen Fall einnehmen, da eine Anwendung während der Schwangerschaft dem Baby schaden kann.

Wenn Sie während der Behandlung mit <Cozaar Comp> schwanger werden, teilen Sie dies unmittelbar Ihrem Arzt mit. Eine Umstellung auf eine geeignete andere Behandlung sollte in Erwartung einer geplanten Schwangerschaft durchgeführt werden.

Sie dürfen <Cozaar Comp> nicht einnehmen, wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme jeglicher Arzneimittel Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von <Cozaar Comp> bei Kindern vor. Deshalb sollte <Cozaar Comp> Kindern nicht gegeben werden.

Anwendung bei älteren Patienten

<Cozaar Comp> wirkt bei älteren und jüngeren erwachsenen Patienten vergleichbar gut und wird vergleichbar gut vertragen. Die meisten älteren Patienten benötigen dieselbe Dosis wie jüngere Patienten.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Wenn Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel beginnen, sollten Sie keine Aufgaben, die besondere Aufmerksamkeit benötigen (z. B. Autofahren oder das Bedienen von gefährlichen Maschinen) durchführen, bevor sie wissen, wie Sie das Arzneimittel vertragen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von <Cozaar Comp>

<Cozaar Comp> enthält Lactose. Bitte nehmen Sie daher <Cozaar Comp> erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST <COZAAR COMP> EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie <Cozaar Comp> immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Dosis bestimmen, welche von Ihrer Erkrankung und davon abhängt, ob Sie noch andere Arzneimittel einnehmen. Es ist wichtig, dass Sie <Cozaar Comp> so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet hat, damit es zu einer reibungslosen Kontrolle Ihres Blutdrucks führt.

Bluthochdruck

Die für die meisten Patienten übliche Dosis <Cozaar Comp> ist 1 Tablette <Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg einmal täglich, um Ihren Blutdruck über einen Zeitraum von 24 Stunden kontrollieren. Eventuell kann die Dosis auf 2 Tabletten Losartan/Hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg erhöht werden oder auf oder 1 Tablette Losartan/Hydrochlorothiazid 100 mg/25 mg Filmtabletten (höhere Stärke) einmal täglich umgestellt werden. Die Höchstdosis beträgt 2 Tabletten Losartan/Hydrochlorothiazid 50 mg/12,5 mg Filmtabletten einmal täglich oder 1 Tablette Losartan/Hydrochlorothiazid 100 mg/25 mg Filmtabletten einmal täglich.

Wenn Sie eine größere Menge von <Cozaar Comp> eingenommen haben, als Sie sollten

Bei einer Überdosierung wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, damit umgehend medizinische Maßnahmen ergriffen werden können. Eine Überdosierung kann einen Abfall des Blutdrucks, Herzklopfen oder -rasen (Palpitationen), langsamen Puls, Veränderung von Blutwerten und eine Entwässerung verursachen.

Wenn Sie die Einnahme von <Cozaar Comp> vergessen haben

Versuchen Sie, <Cozaar Comp> wie verordnet einzunehmen. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Setzen Sie die Einnahme wie verordnet fort.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann <Cozaar Comp> Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Falls folgende Beschwerden bei Ihnen auftreten, nehmen Sie <Cozaar Comp> nicht mehr ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt oder begeben sich in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses:

Eine schwerwiegende allergische Reaktion (Hautausschlag, Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, die Schluck- oder Atembeschwerden verursachen kann).

Dies ist eine schwerwiegende, aber seltene Nebenwirkung, die mehr als einen von 10.000, aber weniger als einen von 1.000 Patienten betrifft. Möglicherweise benötigen Sie dringend medizinische Hilfe oder eine Krankenhauseinweisung.

Über folgende Nebenwirkungen wurde berichtet:

Häufig (tritt bei mehr als 1 von 100, aber weniger als 1 von 10 Behandelten auf):

- Husten, Infektionen der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Entzündungen oder Erkrankungen der Nebenhöhlen
- Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Verdauungsstörungen
- Muskelschmerzen oder -krämpfe, Beinschmerzen, Rückenschmerzen
- Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel
- Schwäche, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb
- Erhöhter Kaliumspiegel (der Herzrhythmusstörungen verursachen kann), verminderte Hämoglobinspiegel.

Gelegentlich (tritt bei mehr als 1 von 1.000, aber weniger als 1 von 100 Behandelten auf):

- Anämie, rote oder bräunliche Punkte auf der Haut (manchmal besonders an den Füßen, Beinen, Armen und am Gesäß, mit Gelenkschmerzen, Schwellungen der Hände und Füße und Magenschmerzen), verringerte Anzahl von weissen Blutzellen, Gerinnungsprobleme und Blutergüsse
- Appetitverlust, erhöhte Harnsäurespiegel oder Gicht, erhöhte Blutzuckerwerte, abnormale Blutelektrolytspiegel
- Angst, Nervosität, Panikstörung (wiederholte Panikattacken), Verwirrung, Depression, verändertes Träumen, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Gedächtnisstörungen
- Kribbeln/Nadelstiche oder ähnliche Missempfindungen, Schmerzen in den Gliedmaßen, Zittern, Migräne, Ohnmachtsanfall
- Verschwommensehen, Brennen oder Stechen in den Augen, Bindehautentzündung, Verschlechterung der Sehkraft, Gelbsehen
- Klingeln, Dröhnen, Tosen oder Klicken in den Ohren
- Niedriger Blutdruck möglicherweise im Zusammenhang einem Lagewechsel (Schwindel- oder Schwächegefühl beim Aufstehen), Angina pectoris (Schmerzen im Brustkorb), unregelmäßiger Herzrhythmus, Schlaganfall (TIA, "Minischlag"), Herzinfarkt, Herzklopfen
- Entzündung der Blutgefäße, oft zusammen mit Hautausschlag oder Blutergüssen
- Kratzen im Hals, Atemnot, Bronchitis, Lungenentzündung, Wasser in der Lunge (das Atembeschwerden verursacht), Nasenbluten, laufende oder verstopfte Nase
- Verstopfung, Blähungen, Magenverstimmung, Magenkrämpfe, Erbrechen, Mundtrockenheit, Entzündungen der Speicheldrüsen, Zahnschmerzen
- Gelbsucht (Gelbfärbung von Augen und Haut), Entzündung der Bauchspeicheldrüse

- Nesselsucht, Juckreiz, Hautentzündungen, Hautausschlag, Hautrötung, Lichtempfindlichkeit der Haut, trockene Haut, Hitzewallungen, Schwitzen, Haarausfall,
- Schmerzen in den Armen, Schultern, Hüften, Knien oder anderen Gelenken, Gelenkschwellungen, Steifigkeit, Muskelschwäche
- Häufiges Wasserlassen auch in der Nacht, Nierenfunktionsstörungen einschließlich Nierenentzündungen, Harnwegsentzündungen, Zucker im Urin
- Abnahme des sexuellen Verlangens, Impotenz
- Gesichtsschwellungen, Fieber

Selten (tritt bei mehr als 1 von 10.000, aber weniger als 1 von 1.000 Behandelten auf):

- Hepatitis (Leberentzündung), Veränderungen der Leberfunktionsparameter

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST <COZAAR COMP> AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen <Cozaar Comp> nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

<Cozaar Comp> in der Originalverpackung aufbewahren.

Die Flasche fest verschlossen halten. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren. Öffnen Sie die Blisterpackung erst, wenn Sie das Arzneimittel einnehmen wollen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was <Cozaar Comp> enthält:

Die Wirkstoffe sind Losartan-Kalium und Hydrochlorothiazid.

Jede <Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg Tablette enthält die Wirkstoffe 50 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Jede <Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg Tablette enthält die Wirkstoffe 100 mg Losartan-Kalium und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Jede <Cozaar Comp> 100 mg/25 mg Tablette enthält die Wirkstoffe 100 mg Losartan-Kalium und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg und Cozaar Comp 100 mg/25 mg enthalten die folgenden sonstigen arzneilich nicht wirksamen Bestandteile:

Mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat (E572), Hypromellose (E463), Hypromellose (E464).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg enthält 4,24 mg (0,108 mEq) Kalium. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg und Cozaar Comp 100 mg/25 mg enthalten 8,48 mg (0,216 mEq) Kalium.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg und Cozaar Comp 100 mg/25 mg enthalten auch Titandioxid (E 171) (E171), Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104) und Carnaubawachs (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg enthalten auch: weisses Farbkonzentrat (oder die Einzelbestandteile des Konzentrats: Hyprolose (E463), Hypromellose (E464) und Titandioxid (E 171)) und Carnauba Wachs (E903), Titaniudioxid (E171)

Wie <Cozaar Comp> aussieht und Inhalt der Packung

<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg
steht in Filmtabletten mit oder ohne Bruchrille zur Verfügung.

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg
steht in Filmtabletten ohne Bruchrille zur Verfügung.

<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg
steht in Filmtabletten ohne Bruchrille zur Verfügung.

Cozaar Comp steht in den folgenden Packungsgrößen zur Verfügung.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, oder 280 Tabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 Tabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg> - PVC/PE/PVDC Blisterpackungen mit Aluminiumfolie beschichtet mit 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, oder 280 Tabletten. HDPE Flaschen mit 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[Nationale Angaben]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	"Cosaar Plus – Filmtabletten", "Fortzaar - Filmtabletten"
Belgien	"COZAAR PLUS FORTE 100 mg/25 mg", "COZAAR PLUS 50 mg/12,5 mg"
Bulgarien	"<Cozaar Comp>"
Zypern	"FORTZAAR", "<Cozaar Comp>"
Luxemburg	"COZAAR PLUS FORTE 100 mg/25 mg", "COZAAR PLUS 50 mg/12,5 mg"
Deutschland	"LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten", "CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten", "PINZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten", "FORTZAAR 100/25 mg Filmtabletten", "LORZAAR PLUS FORTE 100/25 mg Filmtabletten", "LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmtabletten"
Dänemark	"<Cozaar Comp>.", "<Cozaar Comp>. Forte"
Estland	"<Cozaar Comp>"
Estland	"FORTZAAR"
Griechenland	"<Cozaar Comp>", "<Cozaar Comp> 100/25"
Spanien	"Cozaar Plus", "Fortzaar"
Finnland	"<Cozaar Comp>", "<Cozaar Comp> Forte"
Frankreich	"<Cozaar Comp>", "Fortzaar"
Ungarn	"<Cozaar Comp> 50 mg/12.5 mg", "<Cozaar Comp> Forte 100/25 mg"

Irland	"<Cozaar Comp> 50mg/12.5mg film-coated tablets", "<Cozaar Comp> 100mg/25mg film-coated tablets"
Italien	"HIZAAR", "FORZAAR", "NEO-LOTAN PLUS", "LOSAZID"
Latvia	"<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg", "Fortzaar 100 mg/25 mg"
Litauen	"Fortzaar (Losartan/Hydrochlorothiazide)", "<Cozaar Comp> (Losartan/Hydrochlorothiazide)"
Malta	"<Cozaar Comp>"
Niederlande	"Cozaar Plus 100/12,5", "Fortzaar 100/25", "<Cozaar Comp> 50/12,5"
Polen	"Hyzaar", "Hyzaar FORTE"
Portugal	"Cozaar Plus", "Fortzaar", "LORTAAN Plus, 50mg+12,5mg, comprimidos revestidos", "LORTAAN Plus, 100 mg + 12,5 mg, Comprimidos revestidos por película", "Losartan + Hidroclorotiazida Frosst, 100 mg + 12,5 mg, Comprimidos revestidos por película".
Rumänien	"HYZAAR [®] 50 mg/ 12,5 mg, comprimate filmate", "FORTZAAR [®] 100/ 25 mg, comprimate filmate"
Slowenien	"<Cozaar Comp>", "Fortzaar"
Spanien	"Cozaar Plus", "Fortzaar"
Schweden	"<Cozaar Comp>", "<Cozaar Comp> Forte"
Vereinigtes Königreich	"COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS", "COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS"
Island	"COZAAR-COMP 50/12.5MG", "COZAAR-COMP Forte", "COZAAR-COMP 100/12.5MG"
Norwegen	"<Cozaar Comp>", "<Cozaar Comp> Forte"
Österreich	Cosaar Plus - Filmtabletten
Österreich	Fortzaar-Filmtabletten
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
Zypern	FORTZAAR
Zypern	HYZAAR
Dänemark	<Cozaar Comp>.
Dänemark	<Cozaar Comp>. Forte
Dänemark	<Cozaar Comp>. 100 mg / 12,5 mg
Dänemark	Fortzaar
Estonia	HYZAAR
Estonia	FORTZAAR
Finnland	<Cozaar Comp>
Finnland	<Cozaar Comp> Forte
Frankreich	Fortzaar
Frankreich	100 mg/25 mg film-coated tablets
Frankreich	Hyzaar
Frankreich	100 mg/25 mg film-coated tablets
Frankreich	Fortzaar
Frankreich	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Frankreich	Hyzaar
Frankreich	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Frankreich	Fortzaar
Frankreich	100 mg/12,5 mg film-coated tablets

Deutschland	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Deutschland	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Deutschland	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Deutschland	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten
Deutschland	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten
Deutschland	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten
Griechenland	HYZAAR
Griechenland	HYZAAR 100/25
Ungarn	Hyzaar 50/12.5 mg
Ungarn	Hyzaar Forte 100/25 mg
Irland	'Cozaar' Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets
Irland	Cozaar' Comp 100mg/25mg 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
Lettland	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;
Lettland	Fortzaar 100 mg/25 mg
Litauen	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Litauen	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
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
Niederlande	Cozaar Plus 100/12,5
Niederlande	Fortzaar 100/25
Niederlande	Hyzaar 50/12,5
Polen	HYZAAR
Polen	HYZAAR FORTE
Portugal	COZAAR Plus
Portugal	FORTZAAR
Portugal	SIAARA
Portugal	LORTAAN Plus
Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst
Rumänien	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate

Rumänien	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate filmate
Slowenien	HYZAAR
Slowenien	FORTZAAR
Spanien	Cozaar Plus
Spanien	Fortzaar
Schweden	<Cozaar Comp> 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Schweden	<Cozaar Comp> 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Schweden	<Cozaar Comp> Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Vereinigtes Königreich	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS
Vereinigtes Königreich	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS
Vereinigtes Königreich	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets
Island	COZAAR-COMP 50/12.5MG
Island	COZAAR-COMP Forte
Island	COZAAR-COMP 100/12.5MG
Norwegen	<Cozaar Comp>
Norwegen	<Cozaar Comp> Forte

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im