

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Viena Austria	Losartán potásico e hidroclorotiazida Cosaar Plus - Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Viena Austria	Fortzaar-Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruselas Bélgica	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruselas Bélgica	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruselas, Bélgica	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruselas, Bélgica	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

Bulgaria	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EODD 55 Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Hyzaar	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Países Bajos	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Países Bajos	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Países Bajos	Cozaar Comp.	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Países Bajos	Cozaar Comp. Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Países Bajos	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Países Bajos	Fortzaar	100 mg losartan potassium – 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallin 11415, Estonia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallin 11415, Estonia	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Países Bajos	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Países Bajos	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Países Bajos	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 París Cedex 08 Francia	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 París Cedex 08 Francia	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 París Cedex 08 Francia	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 París Cedex 08 Francia	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 París Cedex 08 Francia	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

Alemania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Alemania	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Alemania	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Alemania	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Alemania	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Alemania	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Alemania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Alemania	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecia	HYZAAR 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

Hungría	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungría	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Hungría	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungría	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Reino Unido	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Roma, Italia	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Roma, Italia	HIZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G Fabbroni 6, 00191 Roma, Italia	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma, Italia	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbri, 6 00191 Roma, Italia	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Roma, Italia	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Roma, Italia	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Letonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letonia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Letonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letonia	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Lituania	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituania	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Lituania	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituania	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruselas, Bélgica	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruselas, Bélgica	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruselas, Bélgica	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruselas, Bélgica	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Reino Unido	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Reino Unido	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Reino Unido	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Cozaar Plus 100/12,5	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Fortzaar 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Países Bajos	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Hyzaar 50/12,5	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varsovia, Polonia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varsovia, Polonia	HYZAAR FORTE	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR Plus	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
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	Comprimido recubierto con película	Vía oral
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	Comprimido recubierto con película	Vía oral
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	Comprimido recubierto con película	Vía oral

Portugal	Frosst Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinte da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d'Arcos, Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Rumania	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bucarest, Rumania	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimato filmate	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Rumania	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bucarest, Rumania	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimato filmate	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Liubliana, Eslovenia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Liubliana, Eslovenia	HYZAAR	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Eslovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Liubliana, Eslovenia	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
España	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, España	Cozaar Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

España	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, España	Fortzaar	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Suecia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Reino Unido	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Reino Unido	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Reino Unido	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12.5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	COZAAR-COMP 50/12.5MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Islandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	COZAAR-COMP Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

Islandia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Países Bajos	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Noruega	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Países Bajos	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Noruega	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Países Bajos	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral
Noruega	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Países Bajos	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Comprimido recubierto con película	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE COZAAR COMP. Y DENOMINACIONES ASOCIADAS (VÉASE EL ANEXO I)

Cozaar Comp. y Cozaar Comp. Forte (losartán/hidroclorotiazida) se han incluido en la lista de productos para los que está prevista la armonización de los resúmenes de las características del producto (RCP), elaborada por el CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. Como resultado de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización de los productos mencionados (y sus denominaciones asociados), Dinamarca notificó a la Secretaría del CHMP de la EMEA una remisión oficial de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, a fin de resolver las divergencias entre los RCP autorizados en cada país y armonizar así dichos RCP divergentes en todo el territorio de la UE.

El losartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II (Ang-II) activo por vía oral que actúa sobre los receptores del subtipo AT₁, bloqueando así el efecto de la Ang-II en la cascada del sistema renina-angiotensina (SRA). La hidroclorotiazida (HCTZ) es un diurético tiazídico que se ha empleado también como antihipertensivo. La acción diurética de la HCTZ reduce el volumen plasmático, con el consiguiente aumento de la actividad plasmática de la renina, aumento de la secreción de aldosterona y de la pérdida urinaria de K⁺ y HCO₃⁻, y la disminución del K⁺ plasmático.

Los puntos principales de discordia entre los resúmenes de las características del producto existentes eran la sección 4.1 Indicaciones terapéuticas, la sección 4.3 Contraindicaciones y la sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de empleo.

Indicaciones terapéuticas (sección 4.1 del RCP)

- Tratamiento de la hipertensión esencial de los pacientes que no muestran un control suficiente de la presión arterial con la monoterapia de hidroclorotiazida o losartán

Se han demostrado la eficacia y la seguridad para la indicación de “tratamiento de la hipertensión esencial de los pacientes que no muestran un control suficiente de la presión arterial con la hidroclorotiazida o el losartán en monoterapia”. En consecuencia, el CHMP consideró aceptable esta indicación.

- Tratamiento de primera línea de los pacientes con hipertensión arterial de moderada a grave y de los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda marcada o muy marcada

El CHMP llegó a la conclusión de que la indicación para el tratamiento inicial de la hipertensión con la combinación en dosis fijas (CDF) no presenta una relación positiva entre beneficio y riesgo, y por lo tanto no es aceptable.

Los datos disponibles no muestran que el tratamiento de primera línea con una CDF resulte ventajoso en comparación con el método progresivo dentro de la indicación aprobada. No se observaron diferencias significativas en el número de pacientes con hipertensión grave que mostraron efectos hipotensores significativos durante las 4 primeras semanas. Más del 50 % de los pacientes que habían alcanzado el objetivo de PA con la CDF en las 4 primeras semanas no precisaron ninguna combinación. El tratamiento de estos pacientes (el 9,4 %) habría resultado excesivo con la administración de una CDF a largo plazo. Frente a sólo el 8,2 % de los pacientes que pueden alcanzar el objetivo de PA un poco más deprisa que con un método progresivo, la relación entre beneficio y riesgo es negativa tanto para los pacientes con hipertensión grave como para aquéllos con hipertensión entre leve y moderada.

Dado que el TAC no presentó datos que mostraran una población clara que fuera a beneficiarse de la CDF en cuanto a la evolución cardiovascular, la relación entre beneficio y riesgo de la indicación de primera línea pudo valorarse y el CHMP no justificó la indicación.

- Reducción del riesgo de morbilidad cardiovascular en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Durante el procedimiento de remisión, el TAC propuso modificar la indicación y sustituir “morbilidad cardiovascular” por “ictus”. El estudio LIFE se valoró en el pasado y esta valoración culminó en la autorización de la indicación más amplia, es decir, la reducción de la morbilidad cardiovascular (medida por la incidencia combinada de mortalidad cardiovascular, ictus e infarto miocárdico) en lugar del ictus únicamente. Ésta es la indicación que propone actualmente el solicitante y que se ha registrado en 15 Estados miembros de la UE. El motivo de esta indicación más amplia reside en que el LIFE no fue un estudio controlado con placebo en el que se evaluó el efecto sobre el ictus únicamente en comparación con un placebo, sino un estudio controlado con otro principio activo que comparó un tratamiento antihipertensivo basado en el losartán con otro basado en el atenolol, y empleó como criterio de valoración principal la combinación de mortalidad cardiovascular, ictus e infarto miocárdico. Este criterio combinado puede considerarse representativo de la morbilidad cardiovascular y se ha concretado en esta indicación para muchos de los medicamentos que ha debatido el CHMP (p. ej., las estatinas).

Cuando se llevó a cabo el estudio, se había comprobado que el bloqueo beta, solo o combinado con diuréticos, reducía las tasas de muchos episodios cardiovasculares del 15 % al 45 %. En el estudio LIFE se constató que la estrategia basada en el losartán comportaba efectos beneficiosos adicionales en cuanto al ictus, y que los efectos eran parecidos en relación con el infarto miocárdico y la mortalidad cardiovascular, lo que indica que el efecto beneficioso del bloqueo beta demostrado sobre la morbilidad cardiovascular en general también se observaba con el losartán.

Desde entonces, se ha cuestionado el efecto beneficioso del atenolol sobre la morbilidad CV. Una revisión reciente aparecida en el BMJ muestra concretamente que el efecto preventivo del atenolol sobre el ictus es menor que el de otros antihipertensivos; RR de 1,26 (IC del 95 %: de 1,15 a 1,38). En consecuencia, la reducción del riesgo observada con el losartán frente al atenolol, del 25 %, hace que el efecto protector del losartán en relación con el ictus sea de la misma magnitud que el de los demás antihipertensivos.

Por consiguiente, aunque se consideró que la indicación propuesta para el losartán en monoterapia podía aprobarse tras el voto por mayoría del pleno del CHMP y está respaldada por este texto: “reducción del riesgo de ictus en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda documentada mediante ECG”, las siguientes consideraciones afectan a la CDF:

El CHMP expresó su preocupación porque no existen pruebas de la contribución documentada de los dos principios activos de Cozaar Comp. (losartán y HCTZ) a la indicación propuesta, como se exige en la nota guía sobre productos con combinaciones de dosis fijas. El 44 % de los pacientes del grupo de losartán y el 38 % del grupo de atenolol había recibido HCTZ. El TAC no presentó datos que mostrasen que los pacientes tratados con HCTZ hubieran tenido alguna ventaja clínica relacionada con los criterios clínicos de valoración en comparación con los que no recibieron HCTZ. Se pidió al TAC que aportara datos sobre la seguridad y la eficacia en estos subgrupos de pacientes (Losartán, Atenolol, Losartán + HCTZ, Atenolol + HCTZ) con el fin de conocer mejor la contribución de la HCTZ a la relación global entre beneficio y riesgo. Además, no puede aprobarse una indicación de prevención para la HCTZ en solitario basada en los datos del LIFE.

En consecuencia, el CHMP consideró que la relación entre beneficio y riesgo para la indicación reducción del riesgo de morbilidad cardiovascular (o riesgo de ictus) en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda es negativa y que esta indicación no es aceptable para la CDF.

Sección 4.3 Contraindicaciones

El CHMP consideró que debían incluirse las siguientes contraindicaciones en el RCP de todos los EM: insuficiencia renal grave; alteraciones electrolíticas tales como hiponatremia, hipopotasemia o hipercalcemia; hiperuricemia; embarazo y lactancia; insuficiencia de lactasa de Lapp; insuficiencia hepática; enfermedad de Addison. Dado que el grupo de trabajo pediátrico sigue activo, los resultados

definitivos referentes a los estudios de niños y adolescentes sólo podrán aplicarse una vez finalizado el procedimiento.

Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

El CHMP consideró que debían incluirse las siguientes advertencias en el RCP en todos los EM: hemodiálisis; pacientes negros; valvulopatía obstructiva; intervención quirúrgica/anestesia. Dado que el grupo de trabajo pediátrico sigue activo, sólo podrá adoptarse una formulación precisa para los estudios sobre niños y adolescentes una vez ultimado el procedimiento.

Embarazo y lactancia

El CHMP consideró que el texto del RCP referente al embarazo y la lactancia (secciones 4.3, 4.4 y 4.6) debía modificarse para incluir el resultado del informe del PhVWP sobre los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI), y las recomendaciones de uso durante el primer trimestre de embarazo (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007). El embarazo y la lactancia deberían estar contraindicados y habría que añadir la formulación apropiada en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6 del RCP y en las secciones pertinentes del prospecto.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Considerando

- que el ámbito de la remisión era la armonización de los resúmenes de las características del producto, prospectos y etiquetados,

- que se han evaluado los resúmenes de las características del producto, etiquetados y prospectos propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico en el seno del Comité;

- que el CHMP concluyó que las autorizaciones de comercialización podían armonizarse respecto a la indicación siguiente:

- Tratamiento de la hipertensión arterial de los pacientes que no muestran un control suficiente de la presión arterial con el losartán o la hidroclorotiazida.

- que el CHMP concluyó que los datos no avalan las indicaciones siguientes y que, por tanto, éstas deberían retirarse de la autorización de comercialización:

- como primer paso del tratamiento de los pacientes con hipertensión de moderada a grave y de los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto
- reducción del riesgo de morbilidad cardiovascular (o del riesgo de ictus) en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

- que el embarazo y la lactancia deberían estar contraindicados y habría que añadir la formulación apropiada en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6 del RCP y a las secciones pertinentes del prospecto.

el CPMP ha recomendado que se modifiquen las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Cozaar Comp. y denominaciones asociadas (véase el Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cozaar comp y nombres asociados (ver Anexo I) 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cozaar comp y nombres asociados (ver Anexo I) 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cozaar comp y nombres asociados (ver Anexo I) 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

[Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cozaar Comp 50 mg/12.5 mg

Cada comprimido contiene, como principios activos, 50 mg de losartán (como sal potásica) y 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/12.5 mg

Cada comprimido contiene, como principios activos, 100 mg de losartán (como sal potásica) y 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Cada comprimido contiene, como principios activos, 100 mg de losartán (como sal potásica) y 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Excipientes:

Cozaar Comp 50 mg/12.5 mg

Cada comprimido contiene 63,13 mg de lactosa monohidrato.

Cozaar Comp 100 mg/12.5 mg

Cada comprimido contiene 88,40 mg de lactosa monohidrato.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Cada comprimido contiene 126,26 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

[Para completar a nivel nacional]

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Cozaar Comp 50 mg/12.5 mg.

Los comprimidos recubiertos con película son de color amarillo, ovalados, grabados con “717” en una cara y lisos o ranurados por la otra.

La ranura es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Cozaar Comp 100 mg/12.5 mg.

Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco, ovalados, grabados con “745” en una cara y lisos por la otra.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg.

Los comprimidos recubiertos con película son de color amarillo claro, ovalados y grabados con “747” en una cara y lisos por la otra.

[Para completar a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cozaar comp está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con losartán o hidroclorotiazida solos.

4.2 Posología y forma de administración

Cozaar comp puede administrarse con otros antihipertensivos.

Los comprimidos de Cozaar comp deben tragarse con un vaso de agua.

Cozaar comp puede administrarse con o sin alimentos.

Hipertensión

Losartán e hidroclorotiazida no está indicado como tratamiento inicial, excepto en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con losartán potásico o hidroclorotiazida solos.

Se recomienda el ajuste de dosis con los componentes individuales (losartán e hidroclorotiazida).

Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente.

La dosis habitual de mantenimiento de Cozaar comp es un comprimido de Cozaar comp 50 mg/12,5 mg (50 mg de losartán/12,5 mg de HCTZ) una vez al día. Para los pacientes que no respondan adecuadamente a Cozaar comp 50 mg/12,5 mg, la dosis puede aumentarse a un comprimido de Cozaar comp 100 mg/25 mg (100 mg de losartán/25 mg de HCTZ) una vez al día. La dosis máxima es un comprimido de Cozaar comp 100 mg/25 mg una vez al día. En general, el efecto antihipertensivo se alcanza a las tres o cuatro semanas de iniciar el tratamiento. Cozaar comp 100 mg/12,5 mg (100 mg de losartán/12,5 mg de HCTZ) está disponible para aquellos pacientes tratados con 100 mg de Cozaar comp que requieren un control adicional de la presión arterial.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis

No se requiere un ajuste en la dosis inicial en aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (p. ej. aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min). No se recomiendan los comprimidos de losartán e hidroclorotiazida en pacientes sometidos a hemodiálisis. No deben usarse los comprimidos de losartán/HCTZ en pacientes con insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Uso en los pacientes con depleción del volumen intravascular

Debe corregirse la depleción de volumen y/o sodio antes de la administración de los comprimidos de losartán/HCTZ.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Losartán/HCTZ está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Uso en ancianos

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en los ancianos.

Uso en niños y adolescentes (< 18 años)

No hay experiencia en niños y adolescentes. Por tanto, no se debe administrar losartán/hidroclorotiazida a niños y adolescentes.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a losartán, a sustancias derivadas de las sulfamidas (como hidroclorotiazida) o a alguno de los excipientes.

- Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes al tratamiento.
- Insuficiencia hepática grave; colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Insuficiencia renal grave (p. ej. aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Anuria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Losartán

Angioedema

Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua) (ver sección 4.8).

Hipotensión y depleción del volumen intravascular

En los pacientes con depleción del volumen y/o depleción de sodio por dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis.

Estos cuadros deben corregirse antes de la administración de los comprimidos de Cozaar comp (ver secciones 4.2 y 4.3).

Alteración del equilibrio electrolítico

Las alteraciones del equilibrio electrolítico son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes y deberán ser solucionadas. Por tanto, deben controlarse cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de potasio y los valores de aclaramiento de creatinina; especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min.

No se recomienda el uso concomitante de losartán/hidroclorotiazida junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y sustitutos de la sal que contengan potasio (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de losartán en pacientes cirróticos, Cozaar comp debe usarse con precaución en pacientes con historial de insuficiencia hepática leve a moderada. No existe experiencia terapéutica con losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, Cozaar comp está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluida insuficiencia renal (en particular, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o con disfunción renal preexistente).

Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han comunicado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán debe utilizarse con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

De forma general los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de comprimidos de Cozaar comp en estos pacientes.

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular

Al igual que con cualquier antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica o enfermedad cerebrovascular podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe – al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se debe tener precaución especial en pacientes que tengan estenosis aórtica o de la válvula mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Diferencias étnicas

Se ha observado que losartán y otros antagonistas de la angiotensina al igual que los inhibidores de la ECA, son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con Cozaar comp durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con losartán/HCTZ se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con Cozaar comp debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Hidroclorotiazida

Hipotensión y alteración del equilibrio de electrolitos/líquidos

Como con todos los tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede aparecer hipotensión sintomática. Debe observarse en los pacientes la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, por ej. depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia que pueden presentarse durante vómitos o diarrea intercurrentes. En estos pacientes, deberá realizarse a intervalos adecuados la determinación periódica de los electrolitos séricos. Se puede producir hiponatremia dilucional en pacientes edematosos en climas calurosos.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los antidiabéticos, incluida la insulina (ver sección 4.5). La diabetes latente puede llegar a manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y pueden causar elevaciones intermitentes y leves del calcio sérico. Una hipercalcemia marcada puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo oculto. Antes de realizar pruebas de la función paratiroidea deberán suspenderse las tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede asociarse con aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos.

El tratamiento tiazídico puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Dado que losartán disminuye el ácido úrico, losartán en combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que puede causar colestasis intrahepática y dado que alteraciones menores del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. Cozaar comp está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

Otras

En pacientes tratados con tiazidas, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Con el uso de tiazidas se ha observado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Losartán

Se ha comunicado que rifampicina y fluconazol reducen los metabolitos del principio activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de otros diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede provocar aumentos los niveles plasmáticos de potasio. Por tanto, la administración conjunta con estos medicamentos no es aconsejable.

Al igual que ocurre con otros fármacos que afectan a la excreción de sodio, la excreción de litio puede reducirse. Por tanto, deben vigilarse estrechamente las concentraciones séricas de litio si se coadministran las sales de litio con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias) y AINEs no selectivos, puede producirse una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede conducir a una elevación del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo y un aumento de los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en pacientes con función renal reducida preexistente. Esta combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados y se debe vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

En algunos pacientes con la función renal comprometida que están siendo tratados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II puede llevar a un empeoramiento de la función renal. Estos cambios normalmente son reversibles.

El uso concomitante de losartán con estos medicamentos que disminuyen la presión arterial, como efecto principal o adverso, tales como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina pueden aumentar el riesgo de hipotensión.

Hidroclorotiazida

Cuando se administran simultáneamente, los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:

Puede producirse potenciación de la hipotensión ortostática.

Antidiabéticos (orales e insulina):

El tratamiento con tiazidas puede afectar a la tolerancia de la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético. La metformina debe usarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible fallo renal funcional ligado a hidroclorotiazida.

Otros antihipertensivos:

Efecto aditivo.

Resinas colestiramina y colestipol:

En presencia de resinas de intercambio aniónico se altera la absorción de hidroclorotiazida. Las dosis únicas de las resinas colestiramina o colestipol se unen a la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tubo digestivo hasta en un 85 y 43 %, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH

Depleción de electrolitos intensificada, en particular la hipopotasemia.

Aminas presoras (p. ej., adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no suficiente para excluir su empleo.

Relajantes de los músculos esqueléticos no despolarizantes (p. ej., tubocurarina)

Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

Litio

Los diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un elevado riesgo de toxicidad por litio; no se recomienda su uso concomitante.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)

Pueden ser necesarios ajustes de dosis de medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico. Pueden ser necesarios aumentos de la dosis de probenecid o de sulfinpirazona. La coadministración de una tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)

Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida al aumentar la motilidad gastrointestinal y el índice de vaciado del estómago.

Agentes citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar su efecto mielosupresor.

Salicilatos

En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede potenciar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.

Metildopa

Ha habido informes aislados de anemia hemolítica produciéndose con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

Ciclosporina

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones tipo gota.

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por las tiazidas puede favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitalis.

Medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico

Se recomienda la vigilancia periódica del potasio sérico y electrocardiograma cuando losartán/hidroclorotiazida se administran con medicamentos afectados por alteraciones del potasio sérico (p. ej. glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes medicamentos que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular en entorchado) (incluyendo algunos antiarrítmicos), hipopotasemia que es un factor que predispone a torsades de pointes (taquicardia ventricular en entorchado):

- Antiarrítmicos de la clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de la clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Sales de calcio

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una excreción reducida. Si se recetan suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben vigilarse y la dosis de calcio se ajustará debidamente.

Interacciones con las pruebas de laboratorio

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de función paratiroidea (ver sección 4.4).

Carbamazepina

Riesgo de hiponatremia asintomática. Se requiere vigilancia clínica y biológica.

Medio de contraste de yodo

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos con yodo.

Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración.

Anfotericina B (parenteral), corticoesteroides, ACTH o laxantes estimulantes

La hidroclorotiazida puede intensificar el desequilibrio electrolítico, especialmente la hipopotasemia.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de Cozaar comp durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de Cozaar comp durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. Aunque que no se dispone de datos epidemiológicos controlados relativos al riesgo con inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARAIIs), los riesgos pueden ser similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con bloqueantes del receptor de la angiotensina se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo para el que se haya

establecido el perfil de seguridad de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con losartán debe interrumpirse de forma inmediata y, si se considera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a Cozaar comp durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (disfunción renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si la exposición a Cozaar comp se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo.

Se debe vigilar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con losartán por si se produjera hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida puede reducir tanto el volumen plasmático como el flujo sanguíneo uteroplacentario. Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Pueden causar desequilibrios electrolíticos en el feto y, posiblemente, otras reacciones que se han observado en adultos. Las tiazidas pasan a la leche materna e inhiben la lactancia. Después de tratar a madres con tiazidas, se han observado casos de trombocitopenia en recién nacidos e ictericia fetal o neonatal.

Lactancia

Se desconoce si losartán se excreta por la leche humana. Sin embargo, losartán se excreta en la leche de ratas lactantes. Las tiazidas pasan a la leche humana y pueden inhibir la lactancia. Cozaar comp está contraindicado durante la lactancia debido a que existe la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el lactante (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o manejar maquinaria debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo pueden aparecer ocasionalmente mareos o somnolencia, en particular al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis.

4.8 Reacciones adversas

Los siguientes acontecimientos se clasifican adecuadamente por órganos del sistema y frecuencia, según la siguiente convención:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$
Frecuentes: $\geq 1/100, < 1/10$
Poco frecuentes: $\geq 1/1.000, \leq 1/100$
Raras: $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$
Muy raras: $\leq 1/10.000$
Desconocida: $\leq 1/10.000$
(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

En ensayos clínicos con la sal losartán potásico e hidroclorotiazida, no se han observado acontecimientos adversos característicos de esta combinación de sustancias. Los acontecimientos adversos se han limitado a los comunicados previamente con la sal losartán potásico y/o hidroclorotiazida.

En ensayos clínicos controlados en hipertensión esencial, el mareo fue la única experiencia adversa comunicada como relacionada con el fármaco que se produjo con una incidencia mayor que con placebo en el 1% o más de los pacientes tratados con losartán e hidroclorotiazida.

Junto a estos efectos, además hay reacciones adversas adicionales comunicadas después de la introducción del producto en el mercado, como sigue:

Trastornos hepatobiliares

Raras: hepatitis

Exploraciones complementarias

Raras: hiperpotasemia, elevación de ALT

Los siguientes son acontecimientos adversos adicionales que se han observado con uno de los componentes individuales y pueden ser posibles acontecimientos adversos con losartán potásico/hidroclorotiazida:

Losartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia, púrpura de Schoenlein Henoch, equimosis, hemólisis

Trastornos del sistema inmunitario

Raras: reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia, gota

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio

Poco frecuentes: ansiedad, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos

Poco frecuentes: nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, temblor, migraña, síncope

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa, escozor/picor en el ojo, conjuntivitis, disminución de la agudeza visual

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo, tinnitus

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática, esternalgia, angina de pecho, bloqueo auriculoventricular de grado II, acontecimiento cerebrovascular, infarto de miocardio, palpitaciones, arritmias (fibrilación atrial, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular)

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos, infección respiratoria, congestión nasal, sinusitis, trastorno del seno

Poco frecuentes: molestias en la faringe, faringitis, laringitis, disnea, bronquitis, epistaxis, rinitis, congestión respiratoria

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia

Poco frecuentes: estreñimiento, dolor dental, boca seca, flatulencia, gastritis, vómitos

Trastornos hepatobiliares

Desconocida: anomalías en la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: alopecia, dermatitis, piel seca, eritema, rubor, fotosensibilidad, prurito, erupción cutánea, urticaria, sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: calambre muscular, dolor de espalda, dolor en la pierna, mialgia

Poco frecuentes: dolor en el brazo, hinchazón de la articulación, dolor de rodilla, dolor musculoesquelético, dolor en el hombro, rigidez, artralgia, artritis, coxalgia, fibromialgia, debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: nicturia, frecuencia urinaria, infección urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disminución de la libido, impotencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia, fatiga, dolor en el pecho

Poco frecuentes: edema facial, fiebre

Exploraciones complementarias

Frecuentes: hiperpotasemia, leve reducción del hematocrito y la hemoglobina

Poco frecuentes: leve aumento de los niveles séricos de urea y creatinina

Muy raras: aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina

Hidroclorotiazida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa transitoria, xantopía

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: sialoadenitis, calambre, irritación de estómago, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: ictericia (colestasis intrahepática), pancreatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: fotosensibilidad, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: glucosuria, nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fiebre, mareos

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Cozaar comp. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Debe interrumpirse la administración de Cozaar comp y observar estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas son la provocación del vómito si la ingestión es reciente y la corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico, el coma hepático y la hipotensión por los procedimientos habituales.

Losartán

En relación a la sobredosis en humanos, hay limitados datos disponibles. La manifestación más probable de sobredosis sería hipotensión y taquicardia; se puede producir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si se produce hipotensión sintomática, se debe suministrar tratamiento de soporte.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse por hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas observados con más frecuencia son los producidos por la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No ha sido establecido el grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: combinación que contiene un antagonista del receptor de la angiotensina II (tipo AT₁) y un diurético tiazídico, antihipertensivo, código ATC: C09DA01

Losartán-hidroclorotiazida

Se ha demostrado que los componentes de Cozaar comp tienen un efecto aditivo en la reducción de la presión arterial, por lo que la disminuyen en mayor grado que cada componente por separado. Este efecto se considera resultado de las acciones complementarias de ambas sustancias. Además, como resultado de su acción diurética, hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, reduce el potasio sérico y aumenta los niveles de angiotensina II. La administración de losartán bloquea todas las acciones fisiológicamente relevantes de la angiotensina II y, mediante la inhibición de la aldosterona, podría tender a atenuar la pérdida de potasio originada por el diurético.

Se ha demostrado que losartán tiene un efecto uricosúrico leve y pasajero. Se ha demostrado que hidroclorotiazida produce pequeñas elevaciones del ácido úrico; la combinación de losartán e hidroclorotiazida tiende a atenuar la hiperuricemia inducida por los diuréticos.

El efecto antihipertensivo de Cozaar comp se mantiene durante un período de 24 h. En estudios clínicos de al menos un año de duración, el efecto antihipertensivo se mantuvo con el tratamiento continuado. A pesar de la disminución importante de la presión arterial, la administración de Cozaar comp no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la frecuencia cardíaca. En ensayos clínicos, a las 12 semanas de tratamiento con 50 mg de losartán/12,5 mg de hidroclorotiazida, la presión diastólica sedente mínima se redujo por término medio hasta en 13,2 mm de Hg.

Cozaar comp es eficaz en la reducción de la presión arterial en hombres y mujeres, pacientes de raza negra y no de raza negra y en pacientes jóvenes (<65 años) y mayores (≥65 años) y es eficaz en todos los grados de hipertensión.

Losartán

Losartán es un antagonista oral, producido sintéticamente, de los receptores de la angiotensina II (tipo AT₁). La angiotensina II, un potente vasoconstrictor, es la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina y un determinante importante de la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une al receptor AT₁ que se encuentra en muchos tejidos (p. ej. músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones y corazón) y produce varias e importantes acciones biológicas, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas.

Losartán bloquea selectivamente el receptor AT₁. *In vitro* e *in vivo*, tanto losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico E-3174, bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis.

Losartán no tiene un efecto agonista ni bloquea otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular. Además, losartán no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina. En consecuencia, no hay aumento de los efectos adversos mediados por la bradicinina.

Durante la administración de losartán, la supresión de la retroalimentación negativa que ejerce la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento en la actividad de la renina plasmática. El aumento de la actividad de la renina plasmática produce elevaciones plasmáticas de la angiotensina II. Incluso a pesar de estos aumentos, se mantiene la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II. Tras la interrupción del tratamiento con losartán, los valores de la actividad de la renina plasmática y de angiotensina II se redujeron en 3 días hasta alcanzar el valor basal.

Tanto losartán como su metabolito activo principal tienen mayor afinidad por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂. El metabolito activo es 10-40 veces más activo que losartán basándonos en la relación peso-peso.

En un estudio específicamente diseñado para evaluar la incidencia de tos en pacientes tratados con losartán, comparados con pacientes tratados con inhibidores de la ECA, la incidencia de tos comunicada por pacientes que recibieron losartán o hidroclorotiazida fue similar y significativamente menor que la de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Además, en un análisis global de 16 ensayos clínicos doble ciego, en 4.131 pacientes, la incidencia de tos comunicada espontáneamente en pacientes tratados con losartán fue similar (3,1%) a la de pacientes tratados con placebo (2,6%) o hidroclorotiazida (4,1%), mientras que la incidencia con inhibidores de la ECA fue del 8,8%.

En los pacientes hipertensos no diabéticos con proteinuria, la administración de losartán potásico reduce considerablemente esta proteinuria, la excreción fraccional de albúmina y la IgG. Losartán

mantiene el índice de filtración glomerular y reduce la fracción de filtración. En general, losartán provoca un descenso del ácido úrico sérico (generalmente $<0,4$ mg /dl) que persiste en el tratamiento crónico.

Losartán no tuvo efectos reflejos autonómicos ni un efecto sostenido sobre la noradrenalina plasmática.

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, dosis de losartán de 25 y 50 mg produjeron efectos hemodinámicos y neurohormonales positivos caracterizados por un aumento del índice cardíaco y descensos en la presión de enclavamiento capilar pulmonar, en la resistencia vascular sistémica, en la presión arterial sistémica media y en la frecuencia cardíaca y una disminución en los niveles de aldosterona y norepinefrina circulantes, respectivamente. La aparición de hipotensión se relacionó con la dosis en estos pacientes con insuficiencia cardíaca.

Estudios de hipertensión

En ensayos clínicos controlados, la administración de losartán una vez al día a pacientes con hipertensión esencial leve a moderada produjo reducciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica y diastólica. La determinación de la presión arterial 24 horas después de la administración, en relación a 5-6 horas después de la administración, demostró un descenso de la presión en 24 horas; se mantuvo el ritmo diurno natural. La reducción de la presión arterial al final del intervalo de dosificación fue de aproximadamente el 70-80% del efecto observado 5-6 horas después de la dosis.

La supresión de losartán en pacientes hipertensos no produjo un rebote brusco de la presión arterial. A pesar del descenso importante de la presión arterial, losartán no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la frecuencia cardíaca.

Losartán es tan eficaz en hombres como en mujeres, y tanto en los hipertensos más jóvenes (menores de 65 años) como en los mayores.

Estudio LIFE

El estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) fue un estudio aleatorio, triple ciego y activo, realizado en 9.193 pacientes hipertensos de 55 a 80 años con hipertrofia ventricular izquierda confirmada por electrocardiograma. Los pacientes fueron aleatorizados a 50 mg de losartán una vez al día o 50 mg de atenolol una vez al día. Si no se alcanzaba la presión arterial deseada ($<140/90$ mm de Hg), se añadía primero hidroclorotiazida (12,5 mg) y, si era necesario, entonces se incrementaba la dosis de losartán o atenolol hasta 100 mg una vez al día. Si era necesario para alcanzar la presión arterial deseada, se añadieron otros antihipertensivos, a excepción de los inhibidores de la ECA, de los antagonistas de la angiotensina II o los betabloqueantes.

La duración media del seguimiento fue de 4,8 años.

El objetivo principal fue la combinación de morbilidad cardiovascular determinada por una reducción en la incidencia combinada de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. La presión arterial disminuyó significativamente a niveles similares en los dos grupos. El tratamiento con losartán produjo una reducción del riesgo del 13,0% ($p=0,021$, IC del 95% 0,77-0,98), comparado con atenolol en los pacientes que alcanzan el objetivo principal combinado. Esto se atribuye principalmente a una reducción en la incidencia de accidente cerebrovascular. El tratamiento con losartán redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25% en relación a atenolol ($p=0,001$, IC del 95% 0,63-0,89). Los índices de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce completamente el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas actúan sobre el mecanismo tubular renal de la reabsorción de electrolitos, directamente aumentando la excreción de sodio y de cloruros en

cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática y aumenta la excreción de aldosterona, con los consiguientes aumentos del potasio sérico y pérdida de bicarbonato y descensos en el potasio sérico. La relación renina-aldosterona está mediada por la angiotensina II y, por tanto, la coadministración de un antagonista de la angiotensina II tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a los diuréticos tiazídicos.

Después de la administración oral, la diuresis empieza a las 2 horas, alcanza el máximo en unas 4 horas y dura de 6 a 12 horas. El efecto antihipertensivo persiste hasta durante 24 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Losartán

Tras la administración oral, losartán se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso, formando un metabolito activo, el ácido carboxílico, y otros metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de los comprimidos de losartán es de aproximadamente el 33%. Las concentraciones máximas medias de losartán y de su metabolito activo se alcanzan al cabo de 1 hora y de 3-4 horas, respectivamente. Cuando se administró el fármaco con una comida estándar no se produjeron efectos clínicamente importantes sobre el perfil de concentración plasmática de losartán.

Distribución

Losartán

Tanto losartán como su metabolito activo se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en $\geq 99\%$. El volumen de distribución de losartán es de 34 litros. Los estudios en ratas indican que losartán atraviesa la barrera hematoencefálica en proporción escasa o nula.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la barrera hematoencefálica, y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

Losartán

Alrededor del 14% de una dosis de losartán administrada por vía oral o intravenosa se transforma en su metabolito activo. Después de la administración oral e intravenosa de losartán potásico marcado con ^{14}C , la radiactividad del plasma circulante se atribuye principalmente a losartán y a su metabolito activo. En cerca del uno por ciento de los sujetos estudiados se observó una transformación mínima de losartán en su metabolito activo.

Además del metabolito activo, se forman metabolitos inactivos, incluidos dos metabolitos importantes formados por hidroxilación de la cadena lateral butilo y un metabolito menor, un glucurónido N-2 tetrazol.

Eliminación

Losartán

El aclaramiento plasmático de losartán y de su metabolito activo es de unos 600 y 50 ml/min, respectivamente. El aclaramiento renal de losartán y de su metabolito activo es de unos 74 y 26 ml/min, respectivamente. Cuando se administra losartán por vía oral, alrededor del 4% de la dosis se elimina inalterado en la orina, y aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolito activo. La farmacocinética de losartán y de su metabolito activo es lineal para dosis orales de losartán potásico de hasta 200 mg.

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo descienden poliexponencialmente, con una semivida terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas, respectivamente. Durante la administración de una dosis de 100 mg una vez al día, ni losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma.

Tanto la excreción biliar como la urinaria contribuyen a la eliminación de losartán y de sus metabolitos. En el hombre, tras una dosis oral de losartán marcado con ^{14}C , aproximadamente el 35% de la radiactividad se recupera en la orina, y el 58% en las heces.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina rápidamente por el riñón. Cuando las concentraciones plasmáticas se controlaron durante al menos 24 horas, se observó que la semivida plasmática variaba entre 5,6 y 14,8 horas. Al menos el 61% de la dosis oral se elimina sin modificar en 24 horas.

Características en los pacientes

Losartán-hidroclorotiazida

Las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo y la absorción de hidroclorotiazida, observadas en ancianos hipertensos, no son significativamente diferentes de las observadas en jóvenes hipertensos.

Losartán

Tras la administración oral a pacientes con cirrosis hepática, inducida por el alcohol, leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de losartán y de su metabolito activo eran, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que las observadas en voluntarios varones jóvenes.

Ni losartán ni su metabolito activo pueden ser eliminados por hemodiálisis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, genotoxicidad y potencial carcinógeno. El potencial tóxico de la combinación de losartán/hidroclorotiazida se evaluó en estudios de toxicidad crónica hasta durante 6 meses en ratas y perros tras la administración oral, y los cambios observados en estos estudios con la combinación se produjeron principalmente por el componente losartán. La administración de la combinación losartán/hidroclorotiazida produjo un descenso en los parámetros relacionados con los glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), un aumento en el N-urea en plasma, un descenso en el peso del corazón (sin relación histológica) y cambios gastrointestinales (lesiones en la membrana mucosa, úlceras, erosiones, hemorragias). No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas o conejos tratados con la combinación losartán/hidroclorotiazida. Se observó toxicidad fetal en ratas, evidenciada por un ligero aumento en las costillas supernumerarias de la generación F_1 , cuando las hembras eran tratadas antes y durante la gestación. Como se ha observado en estudios con losartán solo, cuando las ratas preñadas eran tratadas con la combinación losartán/hidroclorotiazida durante el embarazo y/o la gestación, se produjeron efectos adversos fetales y neonatales, incluyendo toxicidad renal y muerte fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Cada comprimido contiene los siguientes excipientes:
celulosa microcristalina (E460),
lactosa monohidrato,

almidón de maíz pregelatinizado,
estearato de magnesio (E572),
hidroxipropil celulosa (E463),
hipromelosa (E464).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg contiene 4,24 mg (0,108 mEq) de potasio.
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg contiene 8,48 mg (0,216 mEq) de potasio.
Cozaar Comp 100 mg/25 mg contiene 8,48 mg (0,216 mEq) de potasio.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg y Cozaar Comp 100 mg/25 mg también contienen dióxido de titanio (E171), laca de aluminio amarillo de quinoleína (E104) y cera de carnauba (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg también contiene: concentrado de color blanco (o los ingredientes individuales del concentrado: hidroxipropil celulosa, hipromelosa y dióxido de titanio) y cera de carnauba. Cera de carnauba (E903) y dióxido de titanio (E171).

Cozaar Comp 100 mg/25 mg también contiene: dióxido de titanio (E171), laca de aluminio amarillo de quinoleína (E104) y cera de carnauba (E903).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

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

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:
2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original. Mantener el blister en el embalaje exterior y mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg - blister PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ó 280 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 comprimidos.

Cozaar comp 100 mg/12,5 mg - blister PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ó 280 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 comprimidos.

Cozaar comp 100 mg/25 mg - blister PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ó 280 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

<{Día/mes/año}>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{Mes/año}>

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Embalaje exterior del blister de Cozaar comp 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cozaar comp 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Losartán e hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 o 280 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original. Mantener el blister en el embalaje exterior.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO

CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister de Cozaar comp 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cozaar comp 50 mg/12,5 mg

Losartán e hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior del frasco de HDPE de Cozaar comp 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cozaar comp 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Losartán e hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO

CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del frasco de HDPE de Cozaar comp 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cozaar comp 50 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Losartán e hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

N/A

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Embalaje exterior del blister de Cozaar comp 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cozaar comp 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Losartán e hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original. Mantener el blister en el embalaje exterior.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**Blister de Cozaar comp 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cozaar comp 100 mg/12,5 mg

Losartán e hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE**5. OTROS**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior del frasco de HDPE de Cozaar comp 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cozaar comp 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Losartán e hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO

CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del frasco de HDPE de Cozaar comp 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cozaar comp 100 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Losartán e hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

N/A

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Embalaje exterior del blister de Cozaar comp 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cozaar comp 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Losartán e hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de losartán potásico y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original. Mantener el blister en el embalaje exterior.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**Blister de Cozaar comp 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cozaar comp 100 mg/25 mg

Losartán e hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE**5. OTROS**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior del frasco de HDPE de Cozaar comp 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cozaar comp 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Losartán e hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de losartán potásico y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO

CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del frasco de HDPE de Cozaar comp 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cozaar comp 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Losartán e hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de losartán potásico y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

N/A

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Cozaar comp comprimidos recubiertos con película losartán potásico e hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Cozaar comp y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Cozaar comp
3. Cómo tomar Cozaar comp
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cozaar comp
6. Información adicional

1. QUÉ ES Cozaar comp Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Cozaar comp es una combinación de un antagonista del receptor de la angiotensina II (losartán) y un diurético (hidroclorotiazida).

Cozaar Comp está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial (presión arterial alta).

2. ANTES DE TOMAR Cozaar comp

No tome Cozaar comp

- si es alérgico (hipersensible) a losartán, a hidroclorotiazida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si es alérgico (hipersensible) a otras sustancias derivadas de las sulfamidas (p. ej. otras tiazidas, algunos antibacterianos como cotrimoxazol, pregunte a su médico si no está seguro).
- si está embarazada, cree que está embarazada o planea quedarse embarazada (ver también "Embarazo y lactancia").
- si está dando el pecho.
- si tiene una insuficiencia hepática grave.
- si tiene una insuficiencia renal grave o sus riñones no producen orina.
- si tiene niveles bajos de potasio o de sodio, niveles altos de calcio que no pueden ser corregidos con el tratamiento.
- si tiene gota.

Tenga especial cuidado con Cozaar comp

- si ha sufrido previamente hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- si toma diuréticos (medicamentos para orinar)
- si sigue una dieta con restricción de sal
- si tiene o ha tenido vómitos excesivos y/o diarrea
- si tiene insuficiencia cardíaca
- si tiene las arterias que llegan al riñón estrechas (estenosis de la arteria renal), si sólo tiene un riñón que funciona o si ha sufrido un trasplante de riñón recientemente

- si tiene estrechamiento de las arterias (ateroesclerosis), angina de pecho (dolor torácico debido a una mala función del corazón)
- si tiene estenosis de la válvula aórtica o mitral (estrechamiento de las válvulas del corazón) o cardiomiopatía hipertrófica (una enfermedad que causa el engrosamiento de las válvulas del corazón)
- si es diabético
- si ha tenido gota
- si tiene o ha tenido un trastorno alérgico, asma o un estado que cause dolor en la articulación, erupciones cutáneas y fiebre (lupus sistémico eritematoso)
- si tiene niveles altos de calcio o niveles bajos de potasio o si sigue una dieta baja en potasio
- si necesita que le pongan anestesia (incluso en el dentista) o antes de una cirugía, o si le van a hacer pruebas para determinar su función paratiroidea, debe informar al médico o personal sanitario que está tomando los comprimidos de losartán potásico e hidroclorotiazida
- si tiene hiperaldosteronismo primario (un síndrome asociado con una elevada secreción de la hormona aldosterona por la glándula suprarrenal debido a una alteración de esta glándula).

Toma de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Diuréticos como la hidroclorotiazida contenida en Cozaar Comp pueden interactuar con otros medicamentos. Las preparaciones que contienen litio no deben tomarse con Cozaar Comp sin que su médico realice un cuidadoso seguimiento. Pueden ser adecuadas medidas especiales de precaución (p. ej. análisis de sangre) si toma suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio o medicamentos ahorradores de potasio, diuréticos (comprimidos para orinar), algunos laxantes, medicamentos para el tratamiento de la gota, medicamentos para controlar el ritmo del corazón o para la diabetes (medicamentos orales o insulinas). También es importante que su médico sepa si está tomando otros medicamentos para reducir su presión arterial, esteroides, medicamentos para tratar el cáncer, medicamentos para el dolor, medicamentos para tratar infecciones fúngicas o medicamentos para la artritis, resinas utilizadas para el colesterol alto, como la colestiramina, medicamentos que relajan los músculos, comprimidos para dormir; medicamentos opioides como la morfina, "aminas presoras" como adrenalina u otros medicamentos del mismo grupo; (medicamentos orales para la diabetes o insulinas).

Por favor, al tomar Cozaar comp, informe a su médico cuando tiene planeado hacer un medio de contraste con yodo.

Toma de Cozaar comp con los alimentos y bebidas

Se recomienda que no beba alcohol mientras toma estos comprimidos: el alcohol y los comprimidos de Cozaar comp pueden aumentar los efectos del otro.

La sal en la dieta en cantidades excesivas puede contrarrestar el efecto de los comprimidos de Cozaar comp.

Cozaar comp puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

No debe tomar Cozaar comp en las 12 primeras semanas del embarazo y en ningún caso a partir de la semana 13, ya que su uso durante el embarazo puede provocar daños a su bebé.

Si se queda embarazada mientras toma Cozaar comp, informe a su médico inmediatamente. Debe realizarse un cambio a un tratamiento alternativo antes de un embarazo planificado.

No debe tomar Cozaar comp si está dando el pecho.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Uso en niños y adolescentes

No ha experiencia con el uso de Cozaar comp en niños. Por tanto, no se debe administrar Cozaar comp a niños.

Uso en pacientes ancianos

Cozaar comp actúa con igual eficacia y es igualmente bien tolerado por la mayoría de los pacientes ancianos y jóvenes. La mayoría de los pacientes ancianos requieren la misma dosis que los pacientes más jóvenes.

Conducción y uso de máquinas

Cuando empiece el tratamiento con este medicamento, no debe realizar tareas que puedan requerir especial atención (por ejemplo, conducir un automóvil o utilizar maquinaria peligrosa) hasta que sepa cómo tolera su medicamento.

Información importante sobre algunos de los componentes de Cozaar comp

Cozaar comp contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR Cozaar comp

Siga exactamente las instrucciones de administración de Cozaar comp indicadas por su médico. Su médico decidirá la dosis apropiada de Cozaar comp, dependiendo de su estado y de si está tomando otros medicamentos. Es importante seguir tomando Cozaar comp mientras se lo prescriba su médico para mantener un control constante de la presión arterial.

Presión arterial elevada

Para la mayoría de los pacientes con presión arterial alta, la dosis habitual es de 1 comprimido de Cozaar comp 50 mg/12,5 mg al día para controlar su presión arterial durante 24 horas. Puede aumentarse a 2 comprimidos recubiertos con película de losartán/hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg al día o cambiar a 1 comprimido recubierto con película de losartán/hidroclorotiazida 100 mg/25 mg (una dosis más fuerte) al día. La dosis máxima diaria es 2 comprimidos de 50 mg de losartán/12,5 mg de hidroclorotiazida al día o 1 comprimido de 100 mg de losartán/25 mg de hidroclorotiazida al día.

Si toma más Cozaar comp del que debiera

En caso de una sobredosis, contacte con su médico inmediatamente o vaya directamente al hospital para que le proporcionen atención médica inmediatamente. La sobredosis puede producir una bajada de la presión arterial, palpitaciones, pulso lento, cambios en la composición de la sangre y deshidratación.

Si olvidó tomar Cozaar comp

Intente tomar Cozaar comp al día como le han recetado. Sin embargo, si olvida una dosis, no tome una dosis extra. Simplemente vuelva a su programa habitual.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Cozaar comp puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta lo siguiente, deje de tomar los comprimidos de Cozaar comp e informe a su médico inmediatamente o vaya al servicio de urgencias de su hospital más cercano:

Una reacción alérgica grave (erupción cutánea, picor, hinchazón de la cara, labios, boca o garganta que pueden causar dificultad al tragar o respirar).

Este es un efecto adverso grave pero raro, que afecta a más de 1 paciente de 10.000, pero a menos de 1 paciente de 1.000. Puede necesitar atención médica urgente u hospitalización.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (afectando a menos de una persona de 10 pero más de una persona de 100):

- Tos, infección respiratoria, congestión de la nariz, sinusitis, trastorno del seno,
- Diarrea, dolor abdominal, náuseas, indigestión,
- Dolor o calambres musculares, dolor en la pierna, dolor de espalda,
- Insomnio, dolor de cabeza, mareos,
- Debilidad, cansancio, dolor en el pecho,
- Niveles elevados de potasio (que pueden causar un ritmo cardíaco anómalo), disminución de los niveles de hemoglobina.

Poco frecuentes (afectando a menos de una persona de 100 pero más de una persona de 1.000):

- Anemia, manchas rojas o marrones en la piel, (algunas veces especialmente en los pies, piernas, brazos y nalgas, con dolor de articulaciones, hinchazón de las manos y pies y dolor abdominal), hematoma, reducción de los glóbulos blancos, problemas de coagulación y hematomas,
- Pérdida de apetito, niveles elevados de ácido úrico o gota manifiesta, niveles elevados de glucosa en sangre, niveles anómalos de electrolitos en sangre,
- Ansiedad, nerviosismo, trastornos de pánico (ataques de pánico recurrentes), confusión, depresión, sueños anómalos, trastornos del sueño, somnolencia, alteración de la memoria,
- Hormigueo o sensaciones similares, dolor en las extremidades, temblor, migraña, desmayo,
- Visión borrosa, escozor o picor en los ojos, conjuntivitis, empeoramiento de la vista, ver cosas en amarillo,
- Campanilleo, zumbido, ruidos o chasqueos en los oídos,
- Presión arterial baja que puede estar asociada con cambios de postura (sentirse mareado o débil al levantarse), angina (dolor en el pecho), latidos del corazón anómalos, accidente cerebrovascular (accidente cerebrovascular transitorio, "mini accidente cerebrovascular"), ataque al corazón, palpitaciones,
- Inflamación de los vasos sanguíneos que a menudo se asocia con una erupción cutánea o hematoma,
- Picor de garganta, falta de respiración, bronquitis, neumonía, agua en los pulmones (que puede causar dificultad al respirar), hemorragia nasal, nariz que moquea, congestión,
- Estreñimiento, gases, trastornos de estómago, espasmos de estómago, vómitos, boca seca, inflamación de una glándula salivar, dolor de dientes,
- Ictericia (color amarillento de los ojos y la piel), inflamación del páncreas,
- Urticaria, picor, inflamación de la piel, erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, sensibilidad a la luz, piel seca, rubor, sudoración, pérdida de pelo,
- Dolor en los brazos, hombros, cadera, rodilla u otras articulaciones, hinchazón de las articulaciones, rigidez, debilidad muscular,
- Frecuente micción incluso durante la noche, función renal anómala incluyendo inflamación de los riñones, infección urinaria, azúcar en la orina,
- Disminución del apetito sexual, impotencia,
- Hinchazón de la cara, fiebre.

Raras (afectando a más de un paciente de 10.000 y menos de un paciente de 1.000):

- Hepatitis (inflamación del hígado), pruebas de la función hepática anómalas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE Cozaar comp

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Cozaar comp después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar Cozaar comp en el envase original.

Mantener el frasco perfectamente cerrado. Mantener el blister en el embalaje exterior. No abrir el blister hasta que esté preparado para tomar el comprimido.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Cozaar comp

Los principios activos son losartán potásico e hidroclorotiazida.

Cada comprimido de Cozaar comp 50 mg/12,5 mg contiene, como principios activos, 50 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido de Cozaar comp 100 mg/12,5 mg contiene, como principios activos, 100 mg de losartán potásico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido de Cozaar comp 100 mg/25 mg contiene, como principios activos, 100 mg de losartán potásico y 25 mg de hidroclorotiazida.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, de Cozaar comp 100 mg/12,5 mg y Cozaar comp 100 mg/25 mg contienen los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, hidroxipropil celulosa, hipromelosa.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg contiene 4,24 mg (0,108 mEq) de potasio. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg contiene 8,48 mg (0,216 mEq) de potasio. Cozaar Comp 100 mg/25 mg contiene 8,48 mg (0,216 mEq) de potasio.

Cozaar comp 50 mg/12,5 mg y Cozaar Comp 100 mg/25 mg también contienen dióxido de titanio (E171), laca de aluminio amarillo de quinoleína (E104) y cera de carnauba (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg también contiene: concentrado de color blanco (o los ingredientes individuales del concentrado: hidroxipropil celulosa, hipromelosa y dióxido de titanio) y cera de carnauba. Cera de carnauba (E903), dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Cozaar comp 50 mg/12,5 mg se suministra como comprimidos recubiertos con película, ranurados o sin ranurar.

Cozaar comp 100 mg/12,5 mg se suministra como comprimidos recubiertos con película, sin ranurar.

Cozaar comp 100 mg/25 mg se suministra como comprimidos recubiertos con película, sin ranurar.

Cozaar comp se suministra en los siguientes tamaños de envase:

Cozaar comp 50 mg/12,5 mg - blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ó 280 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 comprimidos.

Cozaar comp 100 mg/12,5 mg - blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ó 280 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 comprimidos.

Cozaar comp 100 mg/25 mg - blíster PVC/PE/PVDC con una lámina de aluminio, en envases de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, ó 280 comprimidos. Frascos de HDPE de 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

<Para completar a nivel nacional>

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Austria	Cosaar Plus - Filmdabletten
Austria	Fortzaar-Filmdabletten
Bélgica	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Bélgica	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Bélgica	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Bélgica	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG
Bulgaria	Hyzaar
Chipre	FORTZAAR
Chipre	HYZAAR
Dinamarca	Cozaar Comp.
Dinamarca	Cozaar Comp. Forte
Dinamarca	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg
Dinamarca	Fortzaar
Estonia	HYZAAR
Estonia	FORTZAAR
Finlandia	Cozaar Comp
Finlandia	Cozaar Comp Forte
France	Fortzaar
Francia	100 mg/25 mg film-coated tablets
Francia	Hyzaar
Francia	100 mg/25 mg film-coated tablets
Francia	Fortzaar
Francia	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Francia	Hyzaar
Francia	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Francia	Fortzaar
Francia	100 mg/12,5 mg film-coated tablets
Alemania	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Alemania	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Alemania	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Alemania	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten
Alemania	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten
Alemania	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten
Grecia	HYZAAR
Grecia	HYZAAR 100/25

Hungría	Hyzaar 50/12.5 mg
Hungría	Hyzaar Forte 100/25 mg
Irlanda	'Cozaar' Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets
Irlanda	Cozaar' Comp 100mg/25mg film-coated tablets
Italia	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italia	HIZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italia	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italia	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italia	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Letonia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;
Letonia	Fortzaar 100 mg/25 mg
Lituania	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Lituania	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Luxemburgo	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Luxemburgo	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Luxemburgo	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Luxemburgo	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
Países Bajos	Cozaar Plus 100/12,5
Países Bajos	Fortzaar 100/25
Países Bajos	Hyzaar 50/12,5
Polonia	HYZAAR
Polonia	HYZAAR FORTE
Portugal	COZAAR Plus
Portugal	FORTZAAR
Portugal	SIAARA
Portugal	LORTAAN Plus
Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst
Rumania	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate
Rumania	FORTZAAR® 100/25 mg, , comprimate filmate
Eslovenia	HYZAAR
Eslovenia	FORTZAAR
España	Cozaar Plus
España	Fortzaar
Suecia	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Suecia	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Suecia	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Reino Unido	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS
Reino Unido	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS
Reino Unido	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets
Islandia	COZAAR-COMP 50/12.5MG
Islandia	COZAAR-COMP Forte
Islandia	COZAAR-COMP 100/12.5MG
Noruega	Cozaar Comp
Noruega	Cozaar Comp Forte

Este prospecto ha sido aprobado en