

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuto</u>	<u>Antoreitti</u>
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Losartaanikalium ja hydroklooritiatsidi Cozaar Plus 100/12,5	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Fortzaar 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Hyzaar 50/12,5	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brussels Belgia	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brussels Belgia	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

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	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Espanja	Cozaar Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Espanja	Fortzaar	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Iso-Britannia	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Iso-Britannia	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	COZAAR-COMP 50/12.5MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	COZAAR-COMP Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Islanti	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Iso-Britannia	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12.5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg comprese rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	HIZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	FORZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome, Italia	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome, Italia	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. - viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italia	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg comprese rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. - viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italia	LOSAZID 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Itävalta	Cosaar Plus - Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Itävalta	Fortzaar-Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreikka	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Kreikka	HYZAAR 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Latvia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Liettua	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Liettua	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brussels, Belgia	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brussels, Belgia	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Iso- Britannia	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Iso-Britannia	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Iso-Britannia	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Alankomaat	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Alankomaat	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Alankomaat	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugali	LORTAAN Plus	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugali	COZAAR Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugali	COZAAR Plus	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugali	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	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, Portugali	SIAARA	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugali	LORTAAN Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Frosst Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinte da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos, Portugali	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłódna 51 00-867 Warsaw, Puola	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłódna 51 00-867 Warsaw, Puola	HYZAAR FORTE	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Ranska	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Ranska	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Ranska	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Ranska	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Ranska	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Ranska	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Romania	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Romania	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Romania	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Romania	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate filmate	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Ruotsi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Alankomaat	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Saksa	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Saksa	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Saksa	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia		100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Alankomaat	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Alankomaat	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Alankomaat	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	Cozaar Comp.	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	Cozaar Comp. Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Alankomaat	Fortzaar	100 mg losartan potassium – 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletit, kalvopäällysteiset	Suun kautta

Unkari	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Unkari	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Unkari	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Viro	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Viro	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ COZAAR COMP. JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Cozaar Comp. ja Cozaar Comp Forte (losartaani/hydroklooritiatsidi) sisältyvät koordinoitiryhmän laatimaan luetteloon valmisteista, joiden valmisteyhteenveto (SPC) yhtenäistetään muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti. Koska jäsenvaltiot ovat tehneet erilaisia päätöksiä edellä mainittujen valmisteiden (ja niiden rinnakkaisnimien) hyväksymisestä, Tanska jätti lääkevalmistekomitean/EMEA:n sihteeristölle virallisen lausuntopyynnön muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesti kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen erojen poistamiseksi ja siten valmisteyhteenvetojen yhtenäistämiseksi koko EU:n alueella.

Losartaani on suun kautta otettaessa aktiivinen angiotensiini II (Ang II) -reseptorin salpaaja, joka vaikuttaa AT1-reseptorialaryhmään ja siten estää Ang-II:n vaikutuksen reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) toiminnassa. Hydroklooritiatsidi (HCTZ) on tiatsididiureetti, jota on käytetty myös verenpainelääkkeenä. HCTZ:n diureettivaikutus vähentää plasman määrää, mistä seuraa plasman reniiniaktiiviteetin lisääntyminen, aldosteronin erittymisen lisääntyminen, virtsan K⁺-ionin ja HCO₃⁻:n kadon lisääntyminen ja plasman K⁺-ionin väheneminen.

Tärkeimmät erot voimassa olevissa valmisteyhteenvedoissa olivat osassa 4.1 (Käyttöaiheet), osassa 4.3 (Vasta-aiheet) ja osassa 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Käyttöaiheet (valmisteyhteenvedon osa 4.1)

- Essentiellin hypertension hoito potilailla, joiden verenpainetta ei pystytä riittävästi hallitsemaan hydroklooritiatsidi- tai losartaanimonoterapialla

Tehokkuus ja turvallisuus on osoitettu käyttöaiheessa "essentiellin hypertension hoito potilailla, joiden verenpainetta ei pystytä riittävästi hallitsemaan hydroklooritiatsidi- tai losartaanimonoterapialla". Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että tämä käyttöaihe on hyväksyttävissä.

- Ensimmäisen vaiheen hoitona potilailla, joilla on kohtalaisen tai erittäin korkea verenpaine, ja potilailla, joilla on suuri tai erittäin suuri vasemman kammion liikakasvu

Lääkevalmistekomitea katsoi, että korkean verenpaineen alkuhoidossa ilmoitetulla annosyhdistelmällä (FDC) hyöty-riski-suhde ei ole myönteinen, eikä tämä käyttöaihe siksi ole hyväksyttävissä.

Saatavilla olevat tiedot eivät osoittaneet, että ensilinjan hoidosta ilmoitetulla annosyhdistelmällä olisi etua verrattuna vaiheittaiseen menetelmään hyväksytyssä käyttöaiheessa. Niiden erittäin korkeasta verenpaineesta kärsivien potilaiden määrässä, joilla verenpaine olisi merkittävästi laskenut ensimmäisten 4 viikon aikana, ei ollut merkitsevää eroa. Yli 50 % potilaista, jotka saavuttivat tavoiteverenpaineen ensimmäisten 4 viikon aikana ilmoitetulla annosyhdistelmällä, eivät tarvinneet yhdistelmää. Pitkällä tähtäimellä nämä potilaat (9,4 %) olisivat saaneet ylihoitoa ilmoitetulla annosyhdistelmällä. Kun verrataan niihin vain 8,2 prosenttiin potilaista, jotka voivat saavuttaa tavoiteverenpaineen hieman nopeammin kuin vaiheittaisella menetelmällä, riski-hyöty-suhde on negatiivinen sekä ankarasta että lievästä tai kohtalaisesta liikaverenpaineesta kärsivillä potilailla.

Koska myyntiluvan haltija ei toimittanut tietoja, jotka osoittaisivat selkeästi väestöryhmän, joka hyötyisi ilmoitetusta annosyhdistelmästä sydämen ja verisuonten tilan suhteen, käyttöaiheen hyöty-riskisuhdetta ensilinjan hoidossa ei voitu arvioida, ja lääkevalmistekomitea ei hyväksy käyttöaihetta.

- Sydän- ja verisuonisairastavuuden ja -kuolleisuuden riskin vähentäminen korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, joilla on vasemman kammion liikakasvu.

Lausuntomenettelyn aikana myyntiluvan haltija ehdotti käyttöaiheen muuttamista korvaamalla ”sydän- ja verisuonisairastavuuden ja -kuolleisuuden” ”aivohalvauksella”. LIFE-tutkimus on arvioitu aikaisemmin ja johtanut laajemman käyttöaiheen, sydän- ja verisuonisairastavuuden ja -kuolleisuuden

vähentäminen (mitattuna sydän- ja verisuonitauteihin liittyvien kuolemien, kohtausten ja lievien oireiden määrällä), ilmoittamiseen pelkästään aivohalvauksen sijasta. Tämä on hakijan tällä hetkellä ehdottama käyttöaihe, ja se on rekisteröity 15 EU:n jäsenmaassa. Tämän laajemman käyttöaiheen syynä on, että LIFE-tutkimus ei ollut lumelääke-kontrolloitu tutkimus, jossa olisi tutkittu vaikutusta aivohalvaukseen verrattuna ainoastaan lumelääkitykseen, vaan aktiivisesti kontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin losartaanipohjaista korkean verenpaineen hoitoa atenololipohjaiseen korkean verenpaineen hoitoon käyttämällä sydän- ja verisuonitauteihin liittyvien kuolemien, aivohalvausten ja lievien oireiden yhdistelmätavoitetta. Tämän yhdistelmätavoitteen voidaan katsoa edustavan sydän- ja verisuonisairastavuutta ja -kuolleisuutta, ja se on ollut monien niiden valmisteiden käyttöaiheen perusteena, joita lääkevalmistekomitea on käsitellyt (esim. statiinit).

Tutkimuksen ajankohtana yksin tai yhdessä diureettien kanssa käytettyjen beetasalpaajien oli osoitettu vähentävän monia sydän- ja verisuonioireita 15–45 prosentilla. LIFE-tutkimuksessa havaittiin lisähyöty kohtausten suhteen losartaanipohjaisella strategialla ja vaikutukset olivat samanlaisia myös lievien oireiden ja kuolleisuuden suhteen, mikä viittasi siihen, että beetasalpauksen yleisesti osoitettu edullinen vaikutus sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen päti myös losartaaniin.

Sen jälkeen on asetettu kyseenalaiseksi atenololin edullinen vaikutus sydän- ja verisuonisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen. Äskettäinen katsaus BMJ:ssä osoittaa erityisesti, että atenololin ehkäisevä vaikutus aivohalvauksiin on alempi kuin muilla verenpainelääkkeillä: RR oli 1,26 (95 % CI: 1,15–1,38). Niinpä havaittu 25 prosentin riskin pienentyminen losartaanilla verrattuna atenololiin osoittaa, että losartaanin aivohalvauksia ehkäisevä vaikutus on samaa luokkaa kuin muilla verenpainelääkkeillä.

Vaikka lääkevalmistekomitean täysistunnon enemmistö piti ehdotettua losartaanimonoterapian käyttöaihetta hyväksyttävänä ja tuki sitä seuraavalla sanamuodolla: ”sydänkäyrällä osoitettu aivohalvausten riskin pieneminen korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, joilla on vasemman kammion liikakasvua”, ilmoitettuun annosyhdistelmään liittyy siis seuraavia huolenaiheita:

Lääkevalmistekomitea oli huolissaan siitä, etteivät mitkään todisteet dokumentoidusti osoita Cozaar Comp -valmisteen molempien vaikuttavien aineiden (losartaanin ja HCTZ:n) vaikutusta haetussa käyttöaiheessa, kuten *NfG annosteltujen yhdistelmien valmisteista* edellyttää. Losartaaniryhmässä 44 % potilaista sai HCTZ:aa, atenololiryhmässä 38 %. Myyntiluvan haltija ei osoittanut, että potilailla, jotka saivat HCTZ:aa, oli siitä kliinistä etua suhteessa kliinisiin tavoitteisiin verrattuna niihin, jotka eivät saaneet HCTZ:aa. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan tietoja turvallisuudesta ja tehokkuudesta näillä potilaiden alaryhmillä (losartaani, atenololi, losartaani + HCTZ, atenololi + HCTZ), jotta saataisiin selvempi kuva HCTZ:n vaikutuksesta yleiseen hyöty-riski-suhteeseen. Lisäksi ehkäisevän hoidon käyttöaihetta yksin HCTZ:lle ei LIFE-tutkimuksen perusteella pidetä hyväksyttävänä.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että käyttöaiheen Sydän- ja verisuonisairastavuuden ja -kuolleisuuden riskin (tai aivohalvauksen riskin) vähentäminen korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, joilla on vasemman kammion liikakasvua hyöty-riski-suhde on negatiivinen ja tämä käyttöaihe ei ole hyväksyttävissä annosyhdistelmälle.

Osa 4.3 Vasta-aiheet

Lääkevalmistekomitea katsoi, että seuraavien vasta-aiheiden pitää sisältyä valmisteyhteenvetoihin kaikissa jäsenmaissa: Vakava munuaisten heikentyminen; elektrolyyttihäiriöt kuten veren vähentynyt natriumpitoisuus, veren vähentynyt kaliumpitoisuus, liiallinen kalsiumin määrä veressä; liiallinen virtsahapon määrä veressä; raskaus ja imetys; LAPP-laktoosivajaus; maksan vajaatoiminta; Addisonin tauti. Ottaen huomioon, että lastentautiopin työryhmän työ on vielä kesken, lopullisia tulkintoja lapsia ja nuoria koskevista tutkimuksista voidaan saada vasta, kun menettely on saatu valmiiksi.

Osa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

Lääkevalmistekomitea katsoi, että seuraavien varoitusten pitää sisältyä valmisteyhteenvetoihin kaikissa jäsenmaissa: Hemodialyysi; mustat potilaat; ahtauttava läppäsairaus; kirurgia/nukutus. Ottaen

huomioon, että lastentautiopin työryhmän työ on vielä kesken, lopullisia tulkintoja lapsia ja nuoria koskevista tutkimuksista voidaan saada vasta, kun menettely on saatu valmiiksi.

Raskaus ja imetys

Lääkevalmistekomitea katsoi, että raskautta ja imetystä koskevaa tekstiä valmisteyhteenvedossa (osat 4.3, 4.4 ja 4.6) pitää muuttaa sisältämään lääkevalvontatyöryhmän raportti ACE:n estäjistä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajista (AIIRAt) sekä suositukset käytöstä raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Raskauden ja imetyksen pitää olla vasta-aiheita ja asiaan liittyvät maininnat pitää sisällyttää lääkevalmisteyhteenvedon osiin 4.3, 4.4 ja 4.6 sekä pakkausselosteen asiaankuuluviin osiin.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntomenettelyn aiheena oli valmisteyhteenvetojen, merkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen.

- myyntiluvan haltijoiden esittämät valmisteyhteenvedot, merkinnät ja pakkausseloste on arvioitu toimitettujen dokumenttien ja komitean tieteellisen keskustelun perusteella.

- lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntilupa voitaisiin yhdenmukaistaa seuraavan käyttöaiheen osalta:

- Korkean verenpaineen hoito potilailla, joiden verenpainetta ei pystytä riittävästi hallitsemaan losartaanilla tai hydroklooritiatsidilla.

- lääkevalmistekomitea katsoi, että tiedot eivät tue seuraavia käyttöaiheita ja että ne pitää siksi poistaa myyntiluvasta:

- Ensimmäisen vaiheen hoito potilailla, joilla on kohtalainen tai vakava korkea verenpaine, ja potilailla, joilla on suuri tai erittäin suuri sydän- ja verisuonitaudin riski
- Sydän- ja verisuonisairastavuuden ja -kuolleisuuden riskin (tai aivohalvauksen riskin) vähentäminen korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, joilla on vasemman kammion liikakasvu.

- Raskauden ja imetyksen pitää olla vasta-aiheita ja asiaan liittyvät maininnat tulee sisällyttää lääkevalmisteyhteenvedon osiin 4.3, 4.4 ja 4.6 sekä pakkausselosteen asiaankuuluviin osiin.

CHMP on suositellut Cozaar Comp. -valmisteen ja sen rinnakkaisnimien (katso liite I) myyntilupien muuttamista; niiden valmisteyhteenvedot, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Cozaar Comp ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Cozaar Comp ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

[täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Yksi tabletti sisältää vaikuttavina aineina 50 mg losartaania (kaliumsuolana) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Yksi tabletti sisältää vaikuttavina aineina 100 mg losartaania (kaliumsuolana) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia (HCTZ).

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Yksi tabletti sisältää vaikuttavina aineina 100 mg losartaania (kaliumsuolana) ja 25 mg hydroklooritiatsidia (HCTZ).

Apuaineet

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Yksi tabletti sisältää 63,13 mg laktoosimonohydraattia.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Yksi tabletti sisältää 88,40 mg laktoosimonohydraattia.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Yksi tabletti sisältää 126,26 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

[täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Keltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 717 ja toinen puoli on tasainen tai uurrettu.

Jakouurre on tarkoitettu vain helpottamaan tabletin nielemistä eikä jakamaan tablettia samankokoisiin annoksiin.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Valkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 745 ja toinen puoli on tasainen.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Vaaleankeltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 747 ja toinen puoli on tasainen.

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cozaar Comp on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon potilaille, joiden verenpaine ei pysy hallinnassa pelkästään losartaanilla tai hydroklooritiatsidilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Cozaar Comp voidaan ottaa yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa.

Cozaar Comp -tabletit otetaan vesilasillisen kanssa.

Cozaar Comp voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Hypertensio

Losartaania ja hydroklooritiatsidia ei tule käyttää aloitushoitona, vaan potilaille, joiden verenpaine ei pysy riittävän hyvin hallinnassa pelkästään losartaanikaliumilla tai hydroklooritiatsidilla.

Annoksen sovittamiseen suositellaan käytettäväksi valmisteen aineosia (losartaania ja hydroklooritiatsidia) erikseen.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävän hyvin hallinnassa, voidaan harkita siirtymistä suoraan monoterapiasta kiinteään yhdistelmävalmisteseen silloin, kun se on hoidon kannalta tarkoituksenmukaista.

Tavanomainen ylläpitoannos on yksi Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa (losartaania 50 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg). Annos voidaan nostaa yhteen Cozaar Comp 100 mg/25 mg tablettiin (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 25 mg) kerran vuorokaudessa potilaille, joilla Cozaar Comp ei saa aikaan riittävää vastetta annoksella 50 mg/12,5 mg. Enimmäisannos on yksi Cozaar Comp 100 mg/25 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kolmen tai neljän viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg tabletti (losartaania 100 mg/hydroklooritiatsidia 12,5 mg) on saatavana potilaille, joilla annosta on lisätty 100 mg:aan Cozaaria ja jotka tarvitsevat tehokkaamman verenpaineen laskun.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja hemodialyysipotilaat

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (t.s. kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidossa aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Losartaani/hydroklooritiatsiditabletteja ei suositella hemodialyysipotilaille.

Losartaani/hydroklooritiatsiditabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (t.s. kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joiden suonensisäinen nestetilavuus on pienentynyt

Neste- ja/tai suolavajaus tulisi korjata ennen losartaani/hydroklooritiatsidihoidon aloittamista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Losartaani/hydroklooritiatsidi on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Ikäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa ikääntyneitä potilaita.

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Käytöstä lapsille ja nuorille ei ole kokemusta. Siksi losartaania/hydroklooritiatsidia ei saa antaa lapsille ja nuorille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys losartaanille, sulfonamidijohdannaisille (kuten hydroklooritiatsidille) tai jollekin apuaineelle.
- Hoitoresistentti hypokalemia tai hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappiteitä ahtauttava sairaus
- Vaikeahoitoinen hyponatremia
- Oireinen hyperurikemia/kihti
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Anuria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Losartaani

Angioedeema

Jos potilaalla on aikaisemmin todettu angioedeemaa (kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turpoamista) hänen tilaansa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.8).

Hypotensio ja pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus

Oireista hypotensiota, erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen, voi esiintyä potilailla, joilla on neste- ja/tai natriumvajausta tehokkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun vuoksi. Nämä tilat on korjattava ennen Cozaar Comp -hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Elektrolyyttihäiriöt

Elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä sekä diabetesta sairastavilla että muilla potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut, ja ne tulee korjata. Plasman kaliumpitoisuutta sekä kreatiniinipuhdistuma-arvoja on siksi seurattava tarkoin. Potilaan tilaa on seurattava erityisen tarkoin, jos hänellä on sydämen vajaatoimintaa ja kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min. Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien ja kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä losartaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Cozaar Comp -tabletteja on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin todettu lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, sillä farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että losartaanin pitoisuus kirroosipotilaiden plasmassa on suurentunut merkittävästi. Losartaanin käytöstä ei ole kokemuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Siksi Cozaar Comp -hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän eston seurauksena on raportoitu muutoksia munuaistoiminnassa, myös munuaisten vajaatoimintaa (erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta riippuu reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, kuten vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat). Kuten muitakin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, veren virtsa-ainepitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua on myös todettu potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä munuaistoiminnan muutokset saattavat korjautua, kun hoito lopetetaan. Losartaania on annettava varoen molemminpuolista munuaisvaltimon ahtaumaa tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtaumaa sairastaville.

Munuaisten siirto

Munuaissiirteen äskettäin saaneiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän eston kautta vaikuttaviin verenpainelääkkeisiin. Cozaar Comp -tablettien käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei siksi suositella.

Sepelvaltimotauti ja aivoverisuonisairaus:

Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydän- ja verisuonitautia ja aivoverisuonisairautta sairastavien verenpaineen liiallinen aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

Sydämen vajaatoiminta:

Muiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tavoin valmisteiden käyttöön liittyy vaikean arteriaalisen hypotension ja (usein akuutin) munuaisten vajaatoiminnan vaara, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti myös munuaisten vajaatoiminta.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

Muiden verisuonia laajentavien lääkkeiden tavoin hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos potilaalla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia.

Etniset erot

Kuten angiotensiinikonvertaasineestäjien käytön yhteydessä on havaittu, losartaani ja muut angiotensiinin antagonistit alentavat heikommin mustaihoisten kuin muihin etnisiin ryhmiin kuuluvien verenpainetta. Tämä saattaa johtua alhaisten reniiniarvojen suuremmasta esiintyvyydestä mustaihoisilla verenpainetauti sairastavilla potilailla.

Raskaus

Cozaar Comp -tablettien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos valmistetta käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei losartaanin/hydroklooritiatsidin käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, Cozaar Comp -tablettien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääke (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Hydroklooritiatsidi

Hypotensio ja elektrolyytti-/nestetasapainon häiriö

Samoin kuin muita verenpainelääkkeitä käytettäessä voi joillakin potilailla ilmetä oireista hypotensiota. Potilaita on tarkkailtava neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöihin viittaavien kliinisten oireiden, esim. nestevajauksen, hyponatremian, hypokloreemisen alkaloosin, hypomagnesemian tai hypokalemian havaitsemiseksi. Oireita voi esiintyä, mikäli potilaalla on ripulia tai hän oksentelee. Näiden potilaiden seerumin elektrolyyttipitoisuudet tulee määrittää sopivin väliajoin. Jos potilaalla on turvotusta, hänellä saattaa esiintyä lämpimällä säällä laimenemishyponatremiaa.

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5). Piilevä diabetes saattaa puhjeta tiatsidihoidon aikana ilmeiseksi diabetekseksi.

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan, ja ne saattavat aiheuttaa ajoittain vähäistä seerumin kalsiumpitoisuuden nousua. Huomattava hyperkalsemia saattaa olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi esiintyä veren kolesterolin ja triglyseridipitoisuuden nousua.

Joillakin potilailla tiatsidihoito saattaa edistää hyperurikemian ja/tai kihdin ilmaantumista. Koska losartaani vähentää virtsahapon määrää, losartaani yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa vähentää diureettien aiheuttamaa hyperurikemiaa.

Maksan vajaatoiminta

Tiatsideja tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, koska se saattaa aiheuttaa intrahepaattisen kolestaasin ja koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset voivat johtaa maksakoomaan.

Cozaar Comp -tabletit ovat vasta-aiheisia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3 ja 5.2).

Muut

Tiatsidihoidon yhteydessä saattaa esiintyä yliherkkyysoireita myös potilailla, joilla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa. Systemisen lupus erythematosuksen pahentumista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsidihoidon yhteydessä.

Apuaine

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta (ks. kohta 6.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Losartaani

Rifampisiinin ja flukonatsolin on raportoitu pienentävän aktiivisen metaboliitin pitoisuutta. Näiden yhteisvaikutusten kliinisiä seurauksia ei ole tutkittu.

Kuten muiden angiotensiini II:n muodostumista tai vaikutuksia estävien lääkkeiden, myös losartaanin samanaikainen käyttö kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. spironolaktonin, triamterenin, amiloridin), kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Kuten muidenkin natriumin eritykseen vaikuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä, litiumin erittyminen saattaa heikentyä. Seerumin litiumpitoisuuksia on siksi seurattava tarkoin, jos litiumsuoloja annetaan samanaikaisesti angiotensiini II -reseptorin salpaajien kanssa.

Kun angiotensiini II -reseptorin antagonisteja annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (selektiivisten COX-2-estäjien, tulehdusta estävinä annoksina annetun asetyylisalisyylihapon) ja ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heiketä. Samanaikainen angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai diureettien ja tulehduskipulääkkeiden, käyttö voi suurentaa munuaisten toimintahäiriöiden pahenemisen vaaraa, kuten mahdollista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta etenkin, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikkoa. Tätä lääkeyhdistelmää on annettava varoen etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja jotka saavat hoitoa tulehduskipulääkkeillä, myös selektiivisiä syklo-oksigenaasi-2-estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen antaminen saattaa heikentää munuaisten toimintaa entisestään. Tällaiset vaikutukset ovat yleensä korjautuvia.

Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet, kuten trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit,

baklofeeni, amifostiini: näiden joko päävaikutuksenaan tai sivuvaikutuksenaan verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension vaaraa.

Hydroklooritiatsidi

Seuraavilla lääkeaineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia tiatsididiureettien kanssa samanaikaisesti käytettynä:

Alkoholi, barbituraatit, huumaavat aineet ja masennuslääkkeet:
Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

Diabeteslääkkeet (oraaliset valmisteet ja insuliini):
Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosin sietoon. Diabeteslääkkeen annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinia on annettava varoen, koska hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen munuaisten toimintahäiriö aiheuttaa maitohappoasidoosin vaaran.

Muut verenpainelääkkeet
Additiivinen vaikutus.

Kolestyramiini ja kolestipoli:
Anioninvaihtohartsit huonontavat hydroklooritiatsidin imeytymistä. Kolestyramiinin ja kolestipolin kerta-annokset sitovat hydroklooritiatsidin vähentäen sen imeytymistä maha-suolikanavasta jopa 85 % (kolestyramiini) ja 43 % (kolestipoli).

Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)
Voimakas elektrolyyttikato, erityisesti hypokalemia.

Katekoliamiinit (esim. adrenaliini)
Katekoliamiinien vaikutus saattaa heiketä, mutta ei niin paljon, että se olisi esteenä niiden käytölle.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)
Herkkyyks lihasrelaksantille saattaa lisääntyä.

Litium
Diureetit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä seurauksena litiumin toksisten vaikutusten riski on suuri. Diureettien samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)
Urikosuuristen lääkevalmisteiden annosta voi olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidien samanaikainen antaminen saattaa lisätä allopurinolista aiheutuvien yliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä.

Antikolinergiset lääkeaineet (esim. atropiini, biperideeni)
Tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuus suurenee, koska ruoansulatuselimistön motiliteetti vähenee ja mahan tyhjenemisnopeus hidastuu.

Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)
Tiatsidit saattavat vähentää solunsalpaajien munuaispuhdistumaa ja voimistaa niiden luuydintä lamaavia vaikutuksia.

Salisylaattit
Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa suurten salisylaattiannosten yhteydessä salisylaattien toksisia vaikutuksia keskushermostoon.

Metyylidopa

Hemolyyttistä anemiasia on raportoitu yksittäisinä tapauksina, kun hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa on käytetty samanaikaisesti.

Sikloporiini

Samanaikainen sikloporiinihoito saattaa suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden vaaraa.

Digitalisglykosidit

Tiatsideista aiheutuva hypokalemia tai hypomagnesemia saattaa edistää digitaliksesta aiheutuvien sydämen rytmihäiriöiden ilmaantumista.

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumarvojen ja EKG:n säännöllistä seurantaa suositellaan, kun losartaania/hydroklooritiatsidia annetaan lääkeaineiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet) sekä seuraavien torsades de pointesia (kammioperäistä takykardiaa) aiheuttavien lääkevalmisteiden (myös joidenkin rytmihäiriölääkkeiden) kanssa, jolloin hypokalemia on torsades de pointes -takykardialle altistava tekijä:

- luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- tietyt antipsykootit (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, laskimoon annettava erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, terfenadiini, laskimoon annettava vinkamiini).

Kaliumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta, koska sen erittyminen vähenee. Jos kalsiumlisien määrääminen potilaalle on välttämätöntä, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja kalsiumin annosta on muutettava sen mukaan.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Koska tiatsidit vaikuttavat kalsiumin aineenvaihduntaan, ne saattavat vaikuttaa lisäkilpirauhasen toimintakokeisiin (ks. kohta 4.4).

Karbamatsepiini

Oireisen hyponatremian vaara. Potilaan tilan kliininen ja biologinen seuranta on tarpeen.

Jodia sisältävät varjoaineet

Jos potilaalla on diureeteista aiheutuvaa nestevajasta, hänellä on akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaara, etenkin jodia sisältävän varjoaineen suurten annosten yhteydessä.

Potilaille on annettava nesteytystä ennen jodia sisältävän varjoaineen antamista.

Anfoterisiini B (parenteraalinen), kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni tai suolen liikkeitä stimuloivat laksatiivit

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyyttitasapainon häiriöitä, etenkin hypokalemiaa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Cozaar Compin käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

Cozaar Compin käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin

salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä.

Kun raskaus todetaan, Cozaar Compin käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys. Tiedetään, että altistus Cozaar Compille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut Cozaar Compille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt Cozaar Compia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi saattaa pienentää plasmatilavuutta ja heikentää kohdun ja istukan verenvirtausta. Tiatsidit läpäisevät istukkaesteen ja niitä voidaan havaita napaveressä. Tiatsidit saattavat aiheuttaa sikiölle elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja mahdollisesti muita aikuisilla havaittuja haittoja. Vastasyntyneillä on esiintynyt trombositopeniaa ja sikiöillä tai vastasyntyneillä on raportoitu esiintyneen keltaisuutta, kun äiti on käyttänyt tiatsideja.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö losartaani äidinmaitoon. Losartaani erittyy kuitenkin rottien maitoon laktaation aikana. Tiatsidit erittyvät äidinmaitoon ja saattavat estää maidoneritystä. Cozaar Comp -hoito on vasta-aiheista imetyksen aikana, koska imetettävälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että verenpainelääkkeiden käyttöön voi toisinaan liittyä heitehuimausta tai uneliaisuutta, varsinkin hoidon alkuvaiheessa tai annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$\leq 1/10\ 000$
Tuntematon:	$\leq 1/10\ 000$

(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Losartaanikaliumsuo-la-hydroklooritiatsidiyhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu tälle yhdistelmälle ominaisia haittatapahtumia. Haittatapahtumat ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin havaittu losartaanikaliumsuo-lalla ja/tai hydroklooritiatsidilla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla heitehuimaus oli ainoa lääkitykseen liittyväksi katsottu haittatapahtuma, jonka ilmaantuvuus oli losartaani-hydroklooritiatsidilla suurempi kuin plasebolla, ja jota esiintyi vähintään 1 prosentilla potilaista.

Näiden lisäksi on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia sen jälkeen, kun valmiste on tullut markkinoille:

Maksa ja sappi
Harvinainen: hepatiitti

Tutkimukset
Harvinainen: hyperkalemia, ALAT-arvojen suureneminen

Lisäksi aineosilla on erikseen käytettynä havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä myös losartaanikaliumin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää käytettäessä:

Losartaani

Veri ja imukudos
Melko harvinainen: anemia, Henoch-Schönleinin purppura, mustelmat, hemolyysi

Immuunijärjestelmä
Harvinainen: anafylaktiset reaktiot, angioedeema, nokkosihottuma

Aineenvaihdunta ja ravitsemus
Melko harvinainen: ruokahaluttomuus, kihti

Psyykkiset häiriöt
Yleinen: unettomuus
Melko harvinainen: ahdistuneisuus, ahdistuneisuushäiriö, paniikkihäiriö, sekavuus, masennus, poikkeavat unet, unihäiriöt, uneliaisuus, muistin heikkeneminen

Hermosto
Yleinen: päänsärky, huimaus
Melko harvinainen: hermostuneisuus, parestesiat, perifeerinen neuropatia, vapina, migreeni, pyörtyminen

Silmät
Melko harvinainen: näön hämärtäminen, polttava/pistävä tunne silmässä, sidekalvotulehdus, näkö tarkkuuden heikkeneminen

Kuulo ja tasapainoelin
Melko harvinainen: kiertohuimaus (vertigo), tinnitus

Sydän
Melko harvinainen: hypotensio, ortostaattinen hypotensio, kipu rintalastan alueella, rasisusrintakipu, luokan II eteis-kammiokatkos, aivohalvaus, sydäninfarkti, sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt (eteisvärinä, sinusbradykardia, takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä)

Verisuonisto
Melko harvinainen: verisuonitulehdus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina
Yleinen: yskä, ylempien hengitysteiden infektio, nenän tukkoisuus, sinuiitti, sinussairaus
Melko harvinainen: epämiellyttävä tunne nielussa, nielutulehdus, kurkunpääntulehdus, hengenahdistus, keuhkoputkentulehdus, nenäverenvuoto, nuha, keuhkokongestio

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu, pahoinvointi, ripuli, ruoansulatushäiriöt
Melko harvinainen: ummetus, hammaskipu, suun kuivuminen, ilmavaivat, gastriitti, oksentelu

Maksa ja sappi

Tuntematon: maksan toiminnan poikkeavuudet

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen: hiustenlähtö, ihotulehdus, ihon kuivuminen, punoitus, punastelu, valoherkkyys, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskouristukset, selkäkipu, alaraajakipu, lihassärky
Melko harvinainen: yläraajakipu, nivelten turpoaminen, polvikipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, hartiakipu, jäykkyys, nivelkipu, niveltulehdus, lonkkakipu, fibromyalgia, lihasten heikkous

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen: nokturia, tihentynyt virtsaamistarve, virtsatieinfektio

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: sukupuolivietin heikkeneminen, impotenssi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: voimattomuus, väsymys, rintakipu
Melko harvinainen: kasvojen turvotus, kuume

Tutkimukset

Yleinen: hyperkalemia, hematokriitti- ja hemoglobiiniarvojen vähäinen pieneneminen
Melko harvinainen: seerumin urea- ja kreatiniiniarvojen vähäinen suureneminen
Hyvin harvinainen: maksan entsyymiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen.

Hydroklooritiatsidi

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, purppura, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: ruokahaluttomuus, hyperglykemia, hyperurikemia, hypokalemia, hyponatremia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: unettomuus

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Silmät

Melko harvinainen: ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisen näkeminen

Verisuonisto

Melko harvinainen: nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, ihon vaskuliitti)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengitysvaikeus, pneumoniitti ja keuhkoedeema mukaan lukien

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: sylkirauhastulehdus, kouristukset, mahan ärsytys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: keltaisuus (intrahepaattinen kolestaasi), haimatulehdus

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: valoherkkyys, nokkosihottuma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: glukosuria, interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: kuume, huimaus.

4.9 Yliannostus

Cozaar Compin yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa erityisiä tietoja. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Cozaar Comp-hoito tulee keskeyttää ja potilasta tulee tarkkailla huolellisesti. Mahdollisia toimenpiteitä ovat oksennuttaminen, jos lääke on otettu äskettäin, sekä nestehukan, elektrolyyttitasapainon häiriön, maksakooman ja hypotension korjaaminen vakiintunein menetelmin.

Losartaani

Yliannostuksesta ihmisille on vähän tietoa. Todennäköisimpiä oireita ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi esiintyä parasympaattisen hermoston (vagaalisen) stimulaation seurauksena. Jos oireista hypotensiota ilmaantuu, potilaalle on aloitettava oireenmukainen hoito

Hemodialyysillä ei voida poistaa losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Hydroklooritiatsidi

Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet johtuvat elektrolyyttipuutoksesta (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja liiallisen diureesin aiheuttamasta dehydraatiosta. Hypokalemia saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöitä digitaalishoitoa saavilla potilailla.

Toistaiseksi ei ole selvitetty, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu verestä hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin antagonistit ja tiatsididiureetit, yhdistelmävalmisteet, verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C09DA01

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Cozaar Compin aineosilla on osoitettu olevan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus. Yhdistelmävalmisteella aikaansaatu verenpaineen lasku on suurempi kuin kummallakin aineosalla erikseen, minkä katsotaan johtuvan aineosien toisiaan täydentävistä vaikutusmekanismeista. Diureettisen vaikutuksensa johdosta hydroklooritiatsidi lisää plasman reniiniaktiivisuutta, aldosteronin eritystä ja angiotensiini II:n pitoisuutta sekä vähentää seerumin kaliumpitoisuutta. Losartaani estää angiotensiini II:n kaikki fysiologisesti merkittävät vaikutukset. Inhiboimalla aldosteronia se mahdollisesti vähentää hydroklooritiatsidin aiheuttamaa kaliuminmenetystä.

Losartaanilla on osoitettu olevan lievä ja lyhytkestoinen virtsahapon eritystä lisäävä vaikutus. Hydroklooritiatsidin on osoitettu lisäävän jonkin verran veren virtsahappopitoisuutta. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito näyttää lieventävän diureetin aiheuttamaa hyperurikemiaa.

Cozaar Compin verenpainetta alentava vaikutus pysyy yllä läpi vuorokauden. Vähintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verenpainetta alentava vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Vaikka verenpaine aleni merkitsevästi, Cozaar Compilla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sydämen sykkeeseen. Kliinisissä tutkimuksissa 12 viikon losartaani 50 mg/hydroklooritiatsidi 12,5 mg -hoito alensi istuma-asennossa ennen seuraavaa annosta mitattua diastolista verenpainetta enimmillään keskimäärin 13,2 mmHg.

Cozaar Comp tehoaa yhtä hyvin kaikkiin rotuihin kuuluvien, sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon. Cozaar Comp tehoaa hypertension vaikeusasteesta riippumatta.

Losartaani

Losartaani on suun kautta otettava, synteettisesti tuotettu angiotensiini II -reseptorin (reseptorityyppi AT₁) antagonisti. Angiotensiini II, voimakas verisuonia supistava aine, on reniini-angiotensiinijärjestelmän tärkein vaikuttava hormoni, ja sillä on merkittävä osa hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II sitoutuu AT₁-reseptoreihin, joita on monissa kudoksissa (esim. verisuonten sileässä lihaksessa, lisämunuaisissa, munuaisissa ja sydämessä), ja se käynnistää monia tärkeitä biologisia vaikutuksia, kuten verisuonten supistumisen ja aldosteronin vapautumisen. Angiotensiini II stimuloi myös sileälihassolujen lisääntymistä.

Losartaani salpaa selektiivisesti AT₁-reseptoreja. Losartaani ja sen farmakologisesti aktiivinen karboksyyliliappometaboliitti, E 3174, estävät *in vitro* ja *in vivo* kaikkia fysiologisesti merkityksellisiä angiotensiini II:n vaikutuksia, sen lähteestä tai synteetisistä riippumatta.

Losartaanilla ei ole agonistivaikutusta eikä se salpaa muita sydämen ja verisuonten toiminnan säätelyn kannalta merkityksellisiä hormonireseptoreja eikä ionikanavia. Losartaani ei myöskään estä bradykiniiniä pilkkovan entsyymin, ACE:n (kininaasi II:n), toimintaa. Bradykiniinivälitteisten haitallisten vaikutusten voimistumista ei siis esiinny.

Losartaania käytettäessä reniinin eritystä estävä angiotensiini II:n negatiivinen palautevaikutus häviää ja plasman reniiniaktiivisuus (PRA) voimistuu. Plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen johtaa plasman angiotensiini II -pitoisuuden suurenemiseen. Näistä vaikutuksista huolimatta verenpainetta alentava teho ja plasman aldosteronipitoisuutta pienentävä vaikutus säilyvät, mikä on osoitus tehokkaasta angiotensiini II -reseptorien salpauksesta. Plasman reniiniaktiivisuus ja angiotensiini II -pitoisuus laskivat lähtötasolle 3 vuorokauden kuluessa losartaanihoidon lopettamisen jälkeen.

Sekä losartaanilla että sen tärkeimmällä aktiivisella metaboliitilla on huomattavasti suurempi affiniteetti AT₁-reseptoriin kuin AT₂-reseptoriin. Aktiivinen metaboliitti on 10–40 kertaa aktiivisempi kuin losartaani painon mukaan mitattuna.

Yskän esiintyvyyttä losartaanihoitoa saaneilla verrattuna ACE:n estäjiä saaneisiin potilaisiin erityisesti selvittävässä tutkimuksessa losartaania tai hydroklooritiatsidia saaneiden potilaiden raportoiman yskän esiintyvyys oli samankaltainen ja merkitsevästi vähäisempi kuin ACE:n estäjiä saaneilla potilailla.

Lisäksi 4131 potilaalla tehdyn 16 kaksoissokkoutetun kliinisen lääketutkimuksen kokonaisanalyysissa spontaanisti raportoidun yskän esiintyvyys oli losartaanihoitoa saaneilla samankaltainen (3,1 %) kuin lumelääkettä (2,6 %) tai hydroklooritiatsidia (4,1 %) saaneilla, kun taas ACE:n estäjiä saaneilla esiintyvyys oli 8,8 %.

Hypertensiopotilaissa, joilla on ei-diabeettinen proteinuria, losartaani vähentää merkitsevästi proteinuriaa sekä albumiinin ja IgG:n erittymistä virtsaan. Glomerulusfiltraatio pysyy ennallaan ja filtraatiofraktio vähenee losartaanihoidon aikana. Yleensä losartaani pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta (tavallisesti < 0,4 mg/dl). Tämä vaikutus säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

Losartaani ei vaikuttanut autonomisiin reflekseihin eikä sillä ollut pitkäaikaista vaikutusta plasman noradrenaliiniin.

Vasemman kammion vajaatoimintaa sairastaville potilaille 25 mg:n ja 50 mg:n losartaaniannokset saivat aikaan positiivisia hemodynaamisia ja neurohormonaalisia vaikutuksia, jotka näkyivät sydänindeksin nousuna ja keuhkokapillaarien kiilapaineen, systeemisen verisuonivastuksen, keskimääräisen systeemiverenpaineen ja sydämen lyöntitiheyden laskuna sekä vastaavasti verenkierrossa esiintyvien aldosteroni- ja noradrenaliinipitoisuuksien laskuna. Näillä sydämen vajaatoimintapotilailla hypotension esiintyvyys oli annoksesta riippuva.

Hypertensiotutkimukset

Lievää tai keskivaikeaa essentiaalista hypertensiota sairastaville potilaille tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kerran päivässä annettu losartaani alensi systolista ja diastolista verenpainetta tilastollisesti merkitsevästi. Verenpaineen mittaukset 24 tunnin ja 5–6 tunnin kuluttua annoksesta osoittivat, että verenpainetta alentava vaikutus ja luonnollinen vuorokausirytmä säilyivät läpi vuorokauden. Verenpaineen lasku annosvälin lopussa oli 70–80 % 5–6 tuntia annoksen jälkeen todetusta.

Losartaanihoidon lopettaminen ei aiheuttanut verenpainepotilaille äkillistä verenpaineen nousua (rebound). Huolimatta merkitsevästä verenpaineen laskusta losartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta sydämen sykkeeseen.

Losartaani tehoaa yhtä hyvin sekä miesten että naisten ja sekä alle että yli 65-vuotiaiden hypertensioon.

LIFE-tutkimus

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) -tutkimus oli satunnaistettu kolmoissokkotutkimus, jossa losartaania verrattiin aktiiviseen kontrolliin. Tutkimukseen osallistui 9193 iältään 55–80-vuotiaasta hypertensiopotilasta, joilla oli EKG:ssä todettu vasemman kammion hypertrofia. Potilaat satunnaistettiin saamaan losartaania 50 mg/vrk tai atenololia 50 mg/vrk. Jos tavoiteverenpainetta (< 140/90 mmHg) ei saavutettu, hoitoon lisättiin ensin hydroklooritiatsidi (12,5 mg), minkä jälkeen losartaani- tai atenololiannos nostettiin tarvittaessa annokseen 100 mg/vrk. Hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä, ACE:n estäjiä lukuun ottamatta, angiotensiini II -reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia, jotta tavoiteverenpaine voitiin saavuttaa.

Seuranta-aika oli keskimäärin 4,8 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty sydän- ja verisuoniperäinen sairastuvuus ja kuolleisuus määriteltynä seuraavien tapahtumien ilmaantuvuuden vähenemisenä: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, aivohalvaus ja sydäninfarkti. Verenpaine laski merkitsevästi ja yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Losartaanihoito pienensi atenololihoitoon verrattuna ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % luottamusväli 0,77–0,98). Tämä johtui pääasiassa aivohalvausten vähenemisestä. Losartaanihoito pienensi aivohalvausriskiä atenololiin verrattuna 25 % ($p = 0,001$, 95 % luottamusväli 0,63–0,89). Sydän- ja verisuoniperäisten kuolemien ja sydäninfarktien osalta hoitoryhmät eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei tunneta täysin. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon liittyvään munuaisten tubulismekanismiin suoraan lisäämällä natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen yhtä paljon. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus pienentää plasmatilavuutta, voimistaa plasman reniiniaktiivisuutta ja lisää aldosteronin erittymistä, minkä seurauksena kaliumin ja bikarbonaatin poistuminen elimistöstä virtsan mukana lisääntyy ja seerumin kaliumarvot pienenevät. Reniini-aldosteronijärjestelmä on angiotensiini II -välitteinen, joten angiotensiini II -reseptorin antagonistin samanaikainen antaminen pyrkii kumoamaan tiatsididiureetteihin liittyvää kaliumhukkaa.

Suun kautta annettuna hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus alkaa kahden tunnin kuluessa, saavuttaa huippunsa noin neljässä tunnissa ja kestää noin 6–12 tuntia. Verenpainetta alentava vaikutus säilyy jopa 24 tuntia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Losartaani

Suun kautta annettu losartaani imeytyy hyvin ja käy läpi alkureitin metabolian, jolloin siitä muodostuu aktiivinen karboksyylihappometaboliitti sekä inaktiivisia metaboliitteja. Losartaanitablettien systeeminen hyötyosuus on noin 33 %. Losartaanin keskimääräinen huippupitoisuus saavutetaan yhdessä tunnissa ja sen aktiivisen metaboliitin 3–4 tunnissa. Ruoan ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi plasman lääkeainepitoisuuteen, kun lääkevalmistetta annettiin vakioaterian yhteydessä.

Jakaantuminen

Losartaani

Sekä losartaani että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat vähintään 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Losartaanin jakaantumistilavuus on 34 litraa. Rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan losartaani läpäisee veri-aivoesteen heikosti, jos lainkaan.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veri-aivoestettä, ja sitä erittyy äidinmaitoon.

Biotransformaatio.

Losartaani

Noin 14 % laskimoon tai suun kautta annetusta losartaaniannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta ja laskimoon annetun ¹⁴C-merkityn losartaanikaliumannoksen jälkeen plasmassa tavattavan radioaktiivisuuden katsotaan johtuvan pääasiassa losartaanista ja sen aktiivisesta metaboliitista. Noin yhdellä prosentilla tutkituista henkilöistä losartaanin on todettu muuttuvan aktiiviseksi metaboliitiksi vain vähäisessä määrin.

Aktiivisen metaboliitin lisäksi losartaanista muodostuu inaktiivisia metaboliitteja, joista kaksi on butyyylisivuketjun hydroksylaation kautta muodostuneita päämetaboliitteja ja yksi vähäisempi N-2-tetratsoliglukuronidimetaboliitti.

Eliminaatio

Losartaani

Losartaanin plasmapuhdistuma on noin 600 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 50 ml/min. Losartaanin munuaispuhdistuma on noin 74 ml/min ja sen aktiivisen metaboliitin noin 26 ml/min.

Suun kautta annetusta losartaaniannoksesta noin 4 % erittyy virtsaan muuttumattomana ja noin 6 % aktiivisena metaboliittina. Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on lineaarinen aina 200 mg:n oraaliseen losartaaniannokseen saakka.

Suun kautta annetun losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet alenevat polyeksponentiaalisesti siten, että niiden terminaaliset puoliintumisajat ovat 2 tuntia ja 6–9 tuntia. Kun losartaania annetaan 100 mg kerran vuorokaudessa, plasmassa ei kerry merkitsevästi losartaania eikä sen aktiivista metaboliittia.

Losartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä sekä sappeen että virtsaan. Ihmisille suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä losartaaniannoksesta noin 35 % erittyy virtsaan ja 58 % ulosteeseen.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu, vaan erittyy nopeasti munuaisten kautta. Tutkimuksissa, joissa pitoisuuksia plasmassa on seurattu vähintään 24 tuntia, hydroklooritiatsidin puoliintumisaika plasmassa on vaihdellut 5,6 tunnista 14,8 tuntiin. Vähintään 61 % oraalisesta annoksesta poistuu muuttumattomana elimistöstä 24 tunnin kuluessa.

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

Losartaani-hydroklooritiatsidi

Losartaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet iäkkäiden hypertensiivisten potilaiden plasmassa, eivät poikke merkittävästi nuorten hypertensiivisten potilaiden pitoisuuksista. Eroa ei ole myöskään hydroklooritiatsidin imeytymisessä.

Losartaani

Kun losartaania annettiin suun kautta lievää tai kohtalaista alkoholin aiheuttamaa maksakirroosia sairastaville potilaille, heidän plasmansa losartaanipitoisuus oli 5 kertaa ja aktiivisen metaboliitin pitoisuus 1,7 kertaa suurempi kuin nuorilla vapaaehtoisilla miehillä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Losartaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Suun kautta annetun losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän toksisuutta arvioitiin kroonista toksisuutta koskevissa enintään kuuden kuukauden ajan kestäneissä tutkimuksissa rotilla ja koirilla. Tällä lääkeyhdistelmällä näissä tutkimuksissa havaitut muutokset aiheutuivat lähinnä losartaanista. Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän antaminen aiheutti veren punasolumuuttujien (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemistä ja seerumin ureatyypipitoisuuden suurenemista, sydämen painon vähenemistä (ei korreloi histologisesti) ja ruoansulatuselimistön muutoksia (limakalvovaurioita, haavaumia, eroosiota, verenvuotoja). Losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saaneilla rotilla tai kaniineilla ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta. Rotilla havaittiin sikiötoksisuutta, minkä osoitti ylimääräisten kylkiluiden esiintyvyyden vähäinen lisääntyminen F₁-sukupolvella, kun naaraat saivat hoitoa ennen tiineyttä ja koko tiineyden ajan. Kuten losartaanitutkimuksissa havaittiin, sikiöön ja vastasyntyneeseen kohdistuvia haittavaikutuksia, myös munuaistoksisuutta ja sikiökuolemia, todettiin, kun tiineille rotille annettiin losartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tiineyden loppuvaiheessa ja/tai laktaation aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Yksi tabletti sisältää seuraavia apuaineita:

mikrokiteinen selluloosa (E460),
laktoosimonohydraatti,
esigelatinoitu maissitärkkelys,
magnesiumstearaatti (E572),
hydroksipropyyliselluloosa (E463),
hypromelloosi (E464).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 4,24 mg (0,108 mmol) kaliumia.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 8,48 mg (0,216 mmol) kaliumia.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg -tabletti sisältää 8,48 mg (0,216 mmol) kaliumia.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg ja Cozaar Comp 100 mg/25 mg -tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171), kinoliinikeltaista alumiinilakkaa (E104) ja karnaubavahaa (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg -tabletit sisältävät myös: valkoista värikonsentraattia (tai konsentraatin aineosia: hydroksipropyyliselluloosa, hypromelloosi ja titaanidioksidi) ja karnaubavahaa.

Karnaubavaha (E903), titaanidioksidi (E171).

Cozaar Comp 100 mg/25 mg -tabletit sisältävät myös: titaanidioksidia (E171), kinoliinikeltaista alumiinilakkaa (E104) ja karnaubavahaa (E903).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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

3 vuotta

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa ja pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliokansi: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 tai 280 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliokansi: 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, joissa on alumiinifoliokansi: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tablettia. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{PP/KK/VVVV}> <{PP kuukausi VVVV}>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Folio - Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

losartaani/ hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit-HDPE-purkit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin etiketti - Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Folio - Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**Ulkopakkaus - Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**Purkin etiketti - Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - Cozaar Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Folio - Cozaar Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**Ulkopakkaus - Cozaar Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**Kotelo - Cozaar Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
HDPE-purkki**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cozaar Comp 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

losartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg losartaanikaliumia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Laktoosimonohydraatti. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

COZAAR COMP kalvopäällysteiset tabletit losartaanikalium ja hydroklooritiatsidi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Cozaar Comp on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Cozaar Compia
3. Miten Cozaar Comp otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cozaar Comp -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ COZAAR COMP ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Cozaar Comp on angiotensiini II -reseptorin salpaajan (losartaanin) ja nesteenpoistolääkkeen (hydroklooritiatsidin) yhdistelmä.

Cozaar Comp on tarkoitettu essentiaalisen hypertension (korkean verenpaineen) hoitoon.

2. ENNEN KUIN OTAT COZAAR COMPIA

Älä ota Cozaar Compia

- jos olet allerginen (yliherkkä) losartaanille, hydroklooritiatsidille tai valmisteeseen jollekin muulle aineelle
- jos olet allerginen (yliherkkä) muille sulfonamidijohdannaisille (esim. muille tiatsideille, joillekin bakteerilääkkeille, kuten kotrimoksatsolille, kysy lääkäriltäsi jos olet epävarma)
- jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta Raskaus ja imetys).
- jos imetät
- jos maksasi toiminta on heikentynyt vaikea-asteisesti
- jos munuaistesi toiminta on heikentynyt vaikea-asteisesti tai munuaisesi eivät muodosta virtsaa
- jos kalium- ja natriumarvosi ovat matalat tai kalsiumarvosi ovat korkeat eivätkä ne korjaannu hoidon avulla
- jos sairastat kihtiä.

Ole erityisen varovainen Cozaar Compin suhteen

- jos sinulla on aiemmin esiintynyt kasvojen, huulten, nielun tai kielen turpoamista
- jos käytät nesteenpoistolääkkeitä (diureetteja)
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota
- jos sinulla on tai on ollut vaikeaa oksentelua ja/tai ripulia
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta
- jos munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet (munuaisvaltimon ahtauma) tai sinulla on vain yksi toimiva munuainen tai olet äskettäin saanut munuaissiirteen

- jos valtimosi ovat ahtautuneet (ateroskleroosi) tai sairastat rasisrintakipua (angina pectoris, heikentyneestä sydämen toiminnasta johtuvaa rintakipua)
- jos sinulla on aortta- tai mitraaliläpän ahtauma (sydänlääppien ahtauma) tai hypertrofinen kardiomyopatia (sydänlihaksen paksuuntumista aiheuttava sairaus)
- jos olet diabeetikko
- jos sairastat kihtiä
- jos sinulla on tai on ollut allerginen tila, astma tai nivelkipuja, ihottumaa ja kuumetta aiheuttava sairaus (SLE-tauti, systeeminen lupus erythematosus)
- jos kalsiumarvosi ovat korkeat tai kaliumarvosi ovat alhaiset tai noudatat vähän kaliumia sisältävää ruokavaliota
- jos tarvitset puudutusta (esim. hammaslääkärissä) tai ennen leikkausta tai jos sinulle tehdään lisäkilpirauhasen toimintakokeet, kerro lääkärille tai hoitohenkilöstölle, että käytät losartaanikaliumia ja hydroklooritiatsidia sisältäviä tabletteja
- jos sairastat primaarista hyperaldosteronismia (oireyhtymä, johon liittyy lisämunuaisten tuottaman aldosteronihormonin erityksen lisääntymistä lisämunuaisten toiminnan poikkeavuuksien seurauksena).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös muita lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Nesteenpoistolääkkeillä, kuten Cozaar Comp -tablettien sisältämällä hydroklooritiatsidilla, voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Litiumia sisältäviä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti Cozaar Comp -tablettien kanssa ilman lääkärin tarkkaa seuranta. Erityiset varotoimenpiteet (esim. verikokeet) voivat olla tarpeen, jos käytät kaliumlisiä, kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita tai kaliumia säästäviä lääkkeitä, muita nesteenpoistolääkkeitä, tiettyjä ulostuslääkkeitä, lääkkeitä kihdin hoitoon, sydämen rytmihäiriölääkkeitä tai diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia lääkkeitä tai insuliineja). On tärkeää, että kerrot lääkärille myös, jos käytät muita verenpainetta alentavia lääkkeitä, steroideja, syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä, särkylääkkeitä, sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä tai reumalääkkeitä, korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon käytettäviä resiinejä, kuten kolestyramiinia, lihaksia rentouttavia lääkkeitä, unilääkkeitä, opioidilääkkeitä, kuten morfiinia, katekoliamiineja, kuten adrenaliinia, tai muita samaan lääkeryhmään kuuluvia lääkkeitä (suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliineja).

Kerro lääkärille, että käytät Cozaar Comp -tabletteja, jos sinulle suunnitellaan jodia sisältävän varjoaineen antamista.

Cozaar Compin otto ruuan ja juoman kanssa

Sinun on vältettävä alkoholin käyttöä näiden tablettien käytön aikana: alkoholi ja Cozaar Comp -tabletit saattavat voimistaa toistensa vaikutusta.

Ruuan sisältämä liiallinen suola voi kumota Cozaar Comp -tablettien vaikutuksen.

Cozaar Comp voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Raskaus ja imetys

Sinun ei pidä käyttää Cozaar Comp -tabletteja raskauden 12 ensimmäisen viikon aikana etkä saa käyttää niitä lainkaan 13. raskausviikon jälkeen, koska tablettien käyttö raskauden aikana saattaa olla haitallista lapselle.

Jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Cozaar Comp -tabletteja, kerro siitä heti lääkärillesi. Valmiste on vaihdettava muuhun sopivaan verenpainelääkkeeseen ennen suunnitellun raskauden alkua.

Et saa käyttää Cozaar Comp -tabletteja, jos imetat.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Lapset ja nuoret

Cozaar Compin käytöstä lapsipotilaiden hoidossa ei ole kokemusta. Cozaar Compia ei siksi saa antaa lapsille.

Ikääntyneet potilaat

Cozaar Compin teho ja siedettävyyden on yhtä hyvä ikääntyneiden kuin nuorempienkin aikuispotilaiden hoidossa. Useimmat ikääntyneet potilaat tarvitsevat yhtä suuren annoksen kuin nuoremmatkin potilaat.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kun aloitat hoidon tällä lääkkeellä, et saa ryhtyä toimiin, jotka edellyttävät erityistä tarkkaavaisuutta (esim. auton ajaminen tai vaarallisten koneiden käyttäminen), ennen kuin tiedät, miten siedät lääkkeen.

Tärkeää tietoa Cozaar Compin sisältämistä aineista

Cozaar Comp sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN COZAAR COMP OTETAAN

Ota Cozaar Compia juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Lääkäri määrää sinulle sopivan Cozaar Comp -annoksen sairautesi ja muiden käyttämiesi lääkkeiden perusteella. On tärkeää, että jatkat Cozaar Compin käyttöä niin kauan kuin lääkärisi määrää sitä sinulle, jotta verenpaineesi pysyy hyvin hallinnassa.

Korkea verenpaine

Tavanomainen Cozaar Comp -annos useimmille verenpainepotilaille on yksi Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg -tabletti vuorokaudessa. Tämä annos pitää verenpaineen hallinnassa koko vuorokauden ajan. Annosta voidaan suurentaa kahteen losartaania 50 mg/ hydroklooritiatsidia 12,5 mg sisältävään kalvopäällysteiseen tablettiin kerran vuorokaudessa tai siirtyä ottamaan yksi losartaania 100 mg/ hydroklooritiatsidia 25 mg sisältävä kalvopäällysteinen tabletti (suurempi vahvuus) vuorokaudessa. Enimmäisannos vuorokaudessa on kaksi losartaania 50 mg/ hydroklooritiatsidia 12,5 mg sisältävää kalvopäällysteistä tablettia kerran vuorokaudessa tai yksi losartaania/ hydroklooritiatsidia 100 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Cozaar Comp -tabletteja kuin Sinun pitäisi

Yliannostustapauksissa ota heti yhteyttä lääkäriisi, jotta saat nopeasti asianmukaista hoitoa.

Yliannostuksen oireita ovat alhainen verenpaine, sydämentykytys, sykkeen hidastuminen, muutokset veren koostumuksessa ja nestehukka.

Jos unohdat ottaa Cozaar Comp -tabletit

Pyri ottamaan Cozaar Comp -tabletit lääkärin antaman ohjeen mukaan. Jos kuitenkin unohdat ottaa annoksen, älä ota ylimääräistä annosta, vaan jatka hoitoa tavanomaiseen tapaan.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Cozaar Comp -tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista, lopeta Cozaar Comp -tablettien ottaminen ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle:

Vaikea allerginen reaktio (ihottumaa, kutinaa, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turpoamista, mistä aiheutuu hengitys- tai nielemisvaikeuksia).

Tämä on vakava, mutta harvinainen haittavaikutus jota esiintyy useammin kuin 1 potilaalla 10 000:stä, mutta harvemmin kuin 1 potilaalla 1 000:sta. Saatat tarvita kiireellisesti lääkärinhoitoa tai sairaalahoidoa.

Seuraavia haittavaikutuksia muutoksia on raportoitu:

Yleiset (esiintyvät harvemmallakin kuin yhdellä 10:stä, mutta useammalla kuin yhdellä 100:sta):

- yskä, ylempien hengitysteiden infektio, nenän tukkoisuus, sivuontelotulehdus, sivuontelosairus
- ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt
- lihassärky tai -kouristukset, alaraajakipu, selkäkipu
- unettomuus, päänsärky, huimaus
- heikotus, väsymys, rintakipu
- kaliumarvojen suureneminen (mikä voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriötä), hemoglobiiniarvojen aleneminen.

Melko harvinaiset (esiintyvät harvemmallakin kuin yhdellä 100:sta, mutta useammalla kuin yhdellä 1 000:sta):

- anemia, punaiset tai ruskehtavat pilkut iholla (toisinaan etenkin jalkaterissä, sääressä, käsivarsissa ja pakaroissa ja niihin liittyy nivelkipua, käsien ja jalkaterien turvotusta sekä vatsakipua), mustelmat, veren valkosolujen väheneminen, hyyttymishäiriöt ja mustelmat
- ruokahaluttomuus, virtsahappopitoisuuden suureneminen tai ilmeinen kihti, verensokeriarvojen kohoaminen, veren elektrolyyttitasapainon häiriöt
- ahdistuneisuus, hermostuneisuus, paniikkihäiriö (toistuvat paniikkikohtaukset), sekavuus, masennus, poikkeavat unet, unihäiriöt, unisuus, muistin heikkeneminen
- pistely ja kihelmöinti tai sen kaltaiset tuntemukset, raajakipu, vapina, migreeni, pyörtyminen
- näön hämärtyminen, polttava tai kirvelevä tunne silmissä, sidekalvotulehdus, näkökyvyn heikkeneminen, keltaisena näkeminen
- korvien soiminen, surina, kohina tai napsuminen
- alhainen verenpaine, joka saattaa olla asentoon liittyvä (sekava epätodellinen olo tai heikotus seistäessä, rasisrintakipu (angina pectoris), sydämen rytmihäiriöt, aivohalvaus (TIA-kohtaus, aivojen verenkiertohäiriö), sydänkohtaus, sydämentykytys
- verisuonitulehdus, johon liittyy usein ihottumaa tai mustelmia
- kurkkukipu, hengenahdistus, keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume, neste keuhkoissa (mistä aiheutuu hengitysvaikeuksia), nenäverenvuoto, nenän vuotaminen, nenän tukkoisuus
- ummetus, ilmavaivat, vatsavaivat, vatsan kouristelu, oksentelu, suun kuivuminen, sylkirauhasten tulehdus, hammassärky
- keltaisuus (silmien ja ihon keltaisuus), haimatulehdus
- nokkosihottuma, kutina, ihotulehdus, ihottuma, ihon punoitus, valoherkkyys, ihon kuivuminen, punastelu, hikoilu, hiustenlähtö
- käsivarsien, hartioiden, lonkan, polvien tai muiden nivelten kipu, nivelten turpoaminen, jäykkyys, lihasheikkous
- tiheä virtsaamistarve öisin, munuaisten toiminnan poikkeavuudet, myös munuaistulehdus, virtsatieinfektio, sokerivirtsaisuus
- sukupuolisen halukkuuden väheneminen, impotenssi
- kasvojen turpoaminen, kuume.

Harvinaiset (esiintyvät useammalla kuin yhdellä 10 000:stä, mutta harvemmallakin kuin yhdellä 1 000:sta)

- maksatulehdus (hepatiitti), maksan toimintakokeiden poikkeavuudet

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. COZAAR COMP -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Cozaar Compia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä Cozaar Comp alkuperäispakkauksessa.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Älä avaa läpipainopakkausta ennen kuin olet valmis ottamaan lääkkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Cozaar Comp sisältää

Vaikuttavat aineet ovat losartaanikalium ja hydroklooritiatsidi.

Yksi Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg tabletti sisältää vaikuttavina aineina 50 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg tabletti sisältää vaikuttavina aineina 100 mg losartaanikaliumia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Yksi Cozaar Comp 100 mg/25 mg tabletti sisältää vaikuttavina aineina 100 mg losartaanikaliumia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg ja Cozaar Comp 100 mg/25 mg sisältävät seuraavia apuaineita: mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, magnesiumstearaatti, hydroksipropyyliselluloosa, hypromelloosi.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 4,24 mg (0,108 mmol) kaliumia. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg -tabletit ja Cozaar Comp 100 mg/25 mg -tabletit sisältävät 8,48 mg (0,216 mmol) kaliumia.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg ja Cozaar Comp 100 mg/25 mg -tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171), kinoliinikeltaista alumiinilakkaa (E104) ja karnaubavahaa (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg -tabletit sisältävät myös: valkoista värikonsentraattia [tai konsentraatin aineosia: hydroksipropyyliselluloosa (E463), hypromelloosi (E464) ja titaanidioksidi (E171)] ja karnaubavahaa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg tabletit ovat jakourteellisia tai jakourteettomia kalvopäällysteisiä tabletteja.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg tabletit ovat jakourteettomia kalvopäällysteisiä tabletteja.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg tabletit ovat jakourteettomia kalvopäällysteisiä tabletteja.

Pakkauskoot:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, jossa alumiinifoliokansi: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 tai 280 tabletin pakkaukset. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, jossa alumiinifoliokansi: 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tabletin pakkaukset. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg - PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukset, jossa alumiinifoliokansi: 7, 14,

28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 tai 280 tabletin pakkaukset. HDPE-purkit: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Alankomaat	Cozaar Plus 100/12,5
Alankomaat	Fortzaar 100/25
Alankomaat	Hyzaar 50/12,5
Belgia	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgia	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Belgia	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgia	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG
Bulgaria	Hyzaar
Espanja	Cozaar Plus
Espanja	Fortzaar
Irlanti	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets
Irlanti	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets
Islanti	COZAAR-COMP 50/12.5MG
Islanti	COZAAR-COMP Forte
Islanti	COZAAR-COMP 100/12.5MG
Iso-Britannia	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS
Iso-Britannia	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS
Iso-Britannia	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg 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
Itävalta	Cosaar Plus - Filmtabletten
Itävalta	Fortzaar-Filmtabletten
Kreikka	HYZAAR
Kreikka	HYZAAR 100/25
Kypros	FORTZAAR
Kypros	HYZAAR
Latvia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;
Latvia	Fortzaar 100 mg/25 mg
Liettua	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Liettua	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Luxemburg	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Luxemburg	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Luxemburg	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg

Luxemburg	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg
Malta	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg
Malta	pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar Comp"
Malta	100/25 mg
Malta	pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar Comp"
Malta	100/12,5 mg
Malta	pilloli miksija b'rita
Norja	Cozaar Comp
Norja	Cozaar Comp Forte
Portugali	COZAAR Plus
Portugali	FORTZAAR
Portugali	SIAARA
Portugali	LORTAAN Plus
Portugali	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst
Puola	HYZAAR
Puola	HYZAAR FORTE
Ranska	Fortzaar
Ranska	100 mg/25 mg film-coated tablets
Ranska	Hyzaar
Ranska	100 mg/25 mg film-coated tablets
Ranska	Fortzaar
Ranska	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Ranska	Hyzaar
Ranska	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Ranska	Fortzaar
Ranska	100 mg/12,5 mg film-coated tablets
Romania	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate
Romania	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate filmate
Ruotsi	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Ruotsi	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Ruotsi	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Saksa	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletten
Saksa	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletten
Saksa	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletten
Saksa	FORTZAAR 100/25 mg Filmdragerade tabletten
Saksa	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdragerade tabletten
Saksa	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdragerade tabletten
Slovenia	HYZAAR
Slovenia	FORTZAAR
Suomi	Cozaar Comp
Suomi	Cozaar Comp Forte
Tanska	Cozaar Comp.
Tanska	Cozaar Comp. Forte
Tanska	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg
Tanska	Fortzaar
Unkari	Hyzaar 50/12.5 mg
Unkari	Hyzaar Forte 100/25 mg
Viro	HYZAAR

Viro

FORTZAAR

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}