

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I)
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienna Austria	Losartan potassium and hydrochlorothiazide Cosaar Plus - Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienna Austria	Fortzaar-Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compresse rivestite con film	Uso orale

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	Compressa rivestita con film	Uso orale
Cipro	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Cipro	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	Cozaar Comp.	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	Cozaar Comp. Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	Fortzaar	100 mg losartan potassium – 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estonia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estonia	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parigi Cedex 08 Francia	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parigi Cedex 08 Francia	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parigi Cedex 08 Francia	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parigi Cedex 08 Francia	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parigi Cedex 08 Francia	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Germania	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Germania	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecia	HYZAAR 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungheria	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungheria	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Irlanda	Regno Unito Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Regno Unito	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma, Italia	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma, Italia	HIZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma, Italia	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma, Italia	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma, Italia	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47, 00144 Roma, Italia	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47, 00144 Roma, Italia	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lettonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettonia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lettonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettonia	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lituania	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituania	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Lituania	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituania	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Regno Unito	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Regno Unito	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Regno Unito	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Plus 100/12,5	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Fortzaar 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Hyzaar 50/12,5	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varsavia, Polonia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varsavia, Polonia	HYZAAR FORTE	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portogallo	COZAAR Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portogallo	COZAAR Plus	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portogallo	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Portogallo	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, Portogallo	SIAARA	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portogallo	LORTAAN Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portogallo	LORTAAN Plus	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Frosst Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinte da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos, Portogallo	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Romania	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bucarest, Romania	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Romania	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bucarest, Romania	FORTZAAR® 100/25 mg , comprimate filmate	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Spagna	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spagna	Cozaar Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Spagna	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spagna	Fortzaar	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg film dragee tabletter	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg film dragee tabletter	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Svezia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Regno Unito	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Regno Unito	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Regno Unito	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12.5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	COZAAR-COMP 50/12.5MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	COZAAR-COMP Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

Norvegia	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Compressa rivestita con film	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI COZAAR COMP. E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Cozaar Comp. e Cozaar Comp Forte (losartan/idroclorotiazide) sono stati inseriti nell'elenco dei prodotti per cui è prevista l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP); l'elenco è stato compilato dal CMD(h) ai sensi dell'articolo 30 paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE così come successivamente modificata. A seguito delle divergenti decisioni assunte internamente dagli Stati membri in merito all'autorizzazione dei succitati prodotti (e delle relative denominazioni associate), la Danimarca ha notificato al CHMP/segretariato dell'EMA un formale deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE così come successivamente modificata al fine di risolvere le divergenze tra gli RCP autorizzati a livello nazionale e di armonizzare quindi tali RCP divergenti su tutto il territorio dell'UE.

Losartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (Ang-II) oralmente attivo che agisce sul recettore del sottotipo AT1 bloccando l'effetto dell'Ang-II sulla cascata del sistema renina-angiotensina (RAS). L'idroclorotiazide (HCTZ) è un diuretico tiazidico usato anche come antipertensivo. L'azione diuretica dell'HCTZ riduce il volume plasmatico con conseguente aumento dell'attività plasmatica della renina, aumento di secrezione di aldosterone, aumento della perdita urinaria di K⁺ e HCO₃⁻ e diminuzione del K⁺ plasmatico.

I principali settori di disaccordo tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto esistenti erano le sezioni 4.1 Indicazioni terapeutiche, 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.

Indicazioni terapeutiche (sezione 4.1 dell'RCP)

- Trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata tramite monoterapia di idroclorotiazide o losartan

L'efficacia e la sicurezza sono state determinate per l'indicazione "trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata tramite monoterapia di idroclorotiazide o losartan". Il CHMP ha pertanto ritenuto accettabile tale indicazione.

- Trattamento di prima linea nei pazienti con ipertensione da moderata a grave e nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra marcata o molto marcata

Il CHMP ha concluso che l'indicazione per la terapia iniziale dell'ipertensione con la combinazione a dose fissa (FDC) non presenta un rapporto rischi/benefici positivo e pertanto non è accettabile.

I dati a disposizione non indicano un vantaggio della terapia di prima linea con FDC rispetto ad un approccio per gradi all'interno dell'indicazione approvata. Non è emersa alcuna differenza significativa nel numero dei pazienti con ipertensione grave che hanno ottenuto un significativo abbassamento della pressione arteriosa durante le prime 4 settimane. Oltre il 50% dei pazienti che hanno raggiunto la pressione arteriosa prefissata tramite FDC entro 4 settimane non ha richiesto una combinazione. Tali pazienti (9,4%), se trattati con FDC a lungo termine, sarebbero andati incontro a sovratrattamento. Rispetto all'esiguo 8,2% di pazienti che possono raggiungere la pressione arteriosa prefissata un po' più rapidamente rispetto ad un approccio per gradi, il rapporto rischi/benefici è negativo sia per i pazienti con ipertensione grave sia per i pazienti con ipertensione da lieve a moderata.

Dato che il titolare dell'AIC non ha presentato dati atti ad individuare chiaramente la popolazione che trarrebbe vantaggio dalla FDC in termini di esiti cardiovascolari, non è stato possibile valutare il rapporto rischi/benefici dell'indicazione del trattamento di prima linea e tale indicazione non viene accettata dal CHMP.

- Riduzione del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra.

Nel corso della procedura di deferimento il titolare dell'AIC ha proposto la modifica dell'indicazione sostituendo "morbidità e mortalità cardiovascolare" con "ictus". In passato è stato valutato lo studio LIFE e ciò ha portato alla registrazione dell'indicazione più comprensiva, ovvero la riduzione della morbidità e della mortalità cardiovascolare (misurate tramite l'incidenza combinata di morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico) invece del solo ictus. Questa è l'indicazione attualmente proposta dal richiedente ed è stata registrata in 15 Stati membri dell'UE. Il motivo di tale indicazione più comprensiva risiede nel fatto che lo studio LIFE non era del tipo contro placebo, ovvero con studio degli effetti sull'ictus solo rispetto al placebo, ma uno studio con controllo attivo che ha confrontato un trattamento antipertensivo basato su losartan con un trattamento antipertensivo basato su atenolol con endpoint primario composto di morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico. Tale endpoint composto può essere considerato rappresentativo per la morbidità e la mortalità cardiovascolare e si è concretizzato in questa indicazione per molti prodotti medicinali discussi in seno al CHMP (ad esempio le statine).

All'epoca dello studio era risultato che il beta-bloccante, da solo o in combinazione con diuretici, riduceva il tasso di un gran numero di eventi cardiovascolari del 15-45%. Nello studio LIFE è stato osservato per l'ictus un ulteriore beneficio della strategia basata su losartan, con effetti simili per quanto riguarda mortalità cardiovascolare e infarto miocardico, ad indicare che il dimostrato effetto benefico del beta-bloccante sulla morbidità e la mortalità cardiovascolare in generale sussisteva anche per il losartan.

Successivamente è stato messo in discussione l'effetto benefico dell'atenolol per quanto riguarda la morbidità e la mortalità cardiovascolare. Un recente articolo nel BMJ indica che proprio l'effetto di prevenzione dell'atenolol contro l'ictus è inferiore a quello di altri antipertensivi, con RR pari a 1,26 (i.c. del 95%: da 1,15 a 1,38). Di conseguenza la riduzione del rischio del 25% osservata con losartan rispetto all'atenolol situa l'effetto di protezione del losartan contro l'ictus nello stesso intervallo di altri antipertensivi.

Pertanto, sebbene l'indicazione proposta per la monoterapia di losartan sia stata considerata autorizzabile a maggioranza dalla seduta plenaria del CHMP e sia sostenuta dalla seguente formulazione: "riduzione del rischio di ictus nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata tramite ECG", per la FDC valgono le seguenti considerazioni:

Il CHMP ha espresso il timore che non vi siano prove che dimostrino che tutti e due i principi attivi contenuti in Cozaar Comp (losartan e HCTZ) contribuiscono in modo documentato all'indicazione richiesta così come previsto dalla nota guida sui prodotti con combinazione a dose fissa. Nel gruppo del losartan il 44% dei pazienti è stato trattato con HCTZ, mentre nel gruppo dell'atenolol tale percentuale era del 38%. Il titolare dell'AIC non ha fornito dati che dimostrino che i pazienti trattati con HCTZ hanno un vantaggio clinico in termini di endpoint clinici rispetto ai pazienti non trattati con HCTZ. Al titolare dell'AIC è stato chiesto di fornire dati sulla sicurezza e l'efficacia per tali sottogruppi di pazienti (Losartan, Atenolol, Losartan + HCTZ, Atenolol + HCTZ) al fine di conoscere meglio il contributo offerto dall'HCTZ al rapporto rischi/benefici complessivo. Inoltre, un'indicazione per l'HCTZ da solo come prevenzione sulla base dei dati dello studio LIFE non viene considerata autorizzabile.

Pertanto il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici per l'indicazione riduzione del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare (o rischio di ictus) nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra sia negativo e che questa indicazione non sia accettabile per la FDC.

Sezione 4.3 Controindicazioni

Il CHMP ha ritenuto che le seguenti controindicazioni vadano inserite nell'RCP in tutti gli SM: grave compromissione renale; squilibri elettrolitici come iponatremia, ipokalemia, ipercalcemia; iperuricemia; gravidanza e allattamento; deficit di LAPP lattasi; insufficienza epatica; morbo di Addison. In considerazione del fatto che il gruppo di lavoro pediatrico è tuttora in corso, una

formulazione precisa per gli studi sui bambini e gli adolescenti può essere adottata solo una volta ultimata la procedura.

Sezione 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il CHMP ha ritenuto che le seguenti avvertenze vadano inserite nell'RCP in tutti gli SM: emodialisi; pazienti di colore; patologia valvolare ostruttiva; intervento chirurgico/anestesia. In considerazione del fatto che il gruppo di lavoro pediatrico è attualmente in corso, una formulazione precisa per gli studi sui bambini e gli adolescenti può essere adottata solo una volta ultimata la procedura.

Gravidanza e allattamento

Il CHMP ha ritenuto che il testo dell'RCP riguardante la gravidanza e l'allattamento (sezioni 4.3, 4.4 e 4.6) vada modificato inserendovi gli esiti della relazione del PhVWP sugli inibitori dell'ACE e sugli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRA) nonché le raccomandazioni sull'uso durante i primi tre mesi di gravidanza (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Gravidanza e allattamento devono essere indicate quali controindicazioni, inserendo la formulazione appropriata nelle sezioni 4.3, 4.4 e 4.6 dell'RCP e nelle relative sezioni del foglio illustrativo.

MOTIVI DELLA MODIFICA AI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che:

- lo scopo della procedura di deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, delle etichette, del foglio illustrativo;

- i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al comitato;

- il CHMP ha concluso che l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere armonizzata con la seguente indicazione:

- trattamento dell'ipertensione nei pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata con losartan o idroclorotiazide;

- il CHMP ha concluso che i dati non suffragano le seguenti indicazioni, che pertanto vanno rimosse dall'autorizzazione all'immissione in commercio:

- trattamento di prima linea nei pazienti con ipertensione da moderata a grave e nei pazienti con rischio cardiovascolare elevato o molto elevato;
- riduzione della morbidità e della mortalità cardiovascolare (o rischio di ictus) nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra;

- gravidanza e allattamento devono essere indicate quali controindicazioni, inserendo la formulazione appropriata nelle sezioni 4.3, 4.4 e 4.6 dell'RCP e nelle relative sezioni del foglio illustrativo,

il CHMP ha raccomandato l'approvazione della modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III relativo a Cozaar Comp. e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

Cozaar Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 100 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

Cozaar Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film

[Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg

Ogni compressa contiene 50 mg di losartan (come sale di potassio) e 12,5 mg di idroclorotiazide (HCTZ) come principi attivi.

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan (come sale di potassio) e 12,5 mg di idroclorotiazide (HCTZ) come principi attivi.

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan (come sale di potassio) e 25 mg di idroclorotiazide (HCTZ) come principi attivi.

Eccipienti

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg

Ogni compressa contiene 63,13 mg di lattosio monoidrato.

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg

Ogni compressa contiene 88,40 mg di lattosio monoidrato.

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg

Ogni compressa contiene 126,26 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

[Completare con i dati nazionali]

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg

Compresse gialle, ovali, rivestite con film, con impresso 717 su un lato e l'altro lato o liscio o con il segno di frattura.

La linea di divisione ha solo lo scopo di facilitare la rottura per rendere più agevole l'assunzione per os, e non ha lo scopo di dividere la compressa in dosi uguali.

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg

Compresse bianche, ovali, rivestite con film, con impresso 745 su un lato e l'altro lato liscio.

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg

Compresse giallo-chiaro, ovali, rivestite con film, con impresso 747 su un lato e l'altro lato liscio.

[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cozaar Comp è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con losartan o idroclorotiazide da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cozaar Comp può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi.

Le compresse di Cozaar Comp devono essere assunte con un bicchiere di acqua.

Cozaar Comp può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Ipertensione

Losartan/HCT non si deve usare come terapia iniziale, ma in pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con losartan potassico o con idroclorotiazide da soli.

E' raccomandata la titolazione del dosaggio con i singoli principi attivi (losartan e idroclorotiazide).

Quando ritenuto appropriato dal punto di vista clinico, può essere preso in considerazione un cambiamento diretto dalla monoterapia all'associazione fissa nei pazienti in cui la pressione arteriosa non è controllata adeguatamente.

Il dosaggio abituale di Cozaar Comp è di una compressa da 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg) in monosomministrazione giornaliera.

Per i pazienti che non rispondono adeguatamente a Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato ad una compressa di Cozaar Comp 100 mg + 25 mg (losartan 100 mg/idroclorotiazide 25 mg) in monosomministrazione giornaliera .

Il dosaggio massimo è di una compressa di Cozaar Comp 100 mg + 25 mg in monosomministrazione giornaliera.

In generale l'effetto antiipertensivo viene raggiunto entro tre-quattro settimane dall'inizio della terapia.

E' disponibile Cozaar Comp 100 + 12,5 (losartan 100 mg/idroclorotiazide 12,5 mg) per i pazienti titolati a 100 mg di Lortaan che richiedono un ulteriore controllo pressorio.

Uso in pazienti con compromissione della funzione renale e pazienti emodializzati:

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale in pazienti con compromissione moderata della funzione renale (cioè clearance della creatinina 30-50 ml/min). Losartan e idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei pazienti in emodialisi. Losartan/HCTZ compresse non deve essere usato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare

La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima della somministrazione di Losartan/HCTZ compresse.

Uso in pazienti con compromissione della funzione epatica

Losartan/HCTZ è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Uso negli anziani

Solitamente non è necessario un aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Uso nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni di età)

Non ci sono dati nei bambini e negli adolescenti. Losartan/idroclorotiazide non deve pertanto essere somministrato a bambini e adolescenti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a losartan, ai sulfonamide-derivati (come idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipokalemia o ipercalcemia resistenti alla terapia
- Grave compromissione epatica; colestasi e disturbi biliari ostruttivi
- Iponatremia refrattaria
- Iperuricemia sintomatica/gotta
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Grave compromissione renale (cioè clearance della creatinina <30 ml/min)
- Anuria

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Losartan

Angioedema

I pazienti con storia di angioedema (gonfiore del volto, delle labbra, della gola, e/o della lingua) devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

Ipotensione e deplezione del volume intravascolare

Può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose, in pazienti volume e/o sodio-depleti da forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Cozaar Comp compresse (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibri elettrolitici

Gli squilibri elettrolitici si verificano comunemente in pazienti con compromissione della funzione renale, con o senza diabete, e devono essere tenuti in considerazione.

Pertanto le concentrazioni plasmatiche di potassio e i valori della clearance della creatinina devono essere attentamente monitorati; soprattutto i pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina tra 30-50 ml/min devono essere attentamente monitorati.

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio e sostituti del sale contenenti potassio con losartan/idroclorotiazide non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione della funzione epatica

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano significativi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, Cozaar Comp deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non c'è esperienza terapeutica con losartan in pazienti con compromissione epatica grave. Cozaar Comp non deve pertanto essere somministrato a pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzione renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati cambiamenti della funzione renale inclusa l'insufficienza renale (in particolare, in pazienti la cui funzione renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, quali quelli con insufficienza cardiaca grave o con disfunzione renale preesistente).

Come per altri farmaci che hanno effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico; queste alterazioni della funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia.

Losartan deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene unico.

Trapianto renale

Non ci sono dati disponibili in pazienti con recente trapianto renale.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono alle terapie antipertensive che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'uso delle compresse di Cozaar Comp non è raccomandato.

Patologia cardiaca coronarica e patologia cerebrovascolare

Come con altri agenti antipertensivi, un abbassamento eccessivo della pressione sanguigna in pazienti con patologia ischemica cardiovascolare e cerebrovascolare può provocare infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza compromissione renale, c'è – come con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina – un rischio di grave ipotensione arteriosa, e compromissione renale (spesso acuta).

Stenosi della valvola mitralica e aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri vasodilatatori, particolare cautela è indicata in pazienti che soffrono di stenosi aortica o mitralica, o di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Differenze etniche

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nell'abbassare la pressione sanguigna in persone di razza nera che in quelle di razza non-nera, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di bassa renina nella popolazione ipertesa nera.

Gravidanza

Cozaar comp non deve essere iniziato durante la gravidanza. A meno che la terapia con Losartan/HCTZ non sia considerata essenziale, le pazienti che programmano una gravidanza devono passare ad un trattamento antipertensivo alternativo che abbia un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con Cozaar Comp deve essere interrotto immediatamente, e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico

Come con tutte le terapie antipertensive, può verificarsi ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Si devono osservare i pazienti per la comparsa di segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, come ad esempio deplezione del volume, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia, o ipokalemia che può verificarsi nel corso di diarrea o vomito intercorrenti. In questi pazienti deve essere effettuata la determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Iponatremia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi in acqua calda.

Effetti endocrini e metabolici

La terapia con i tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidi.

I tiazidi possono diminuire l'escrezione di calcio urinario e possono causare un aumento lieve ed intermittente del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può evidenziare un iperparatiroidismo latente. I tiazidi devono essere interrotti prima di effettuare test della funzione paratiroidea.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati con la terapia diuretica tiazidica.

La terapia tiazidica può precipitare iperuricemia e/o gotta in alcuni pazienti. Poiché losartan diminuisce l'acido urico, losartan in associazione con idroclorotiazide attenua l'iperuricemia indotta da diuretici.

Compromissione della funzione epatica

I tiazidi devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzione epatica o epatopatia progressiva, in quanto possono causare colestasi intraepatica e poichè alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono precipitare un coma epatico.

Cozaar Comp è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Altri

Nei pazienti trattati con tiazidi, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità con o senza una storia di allergia o asma bronchiale. Con l'uso di tiazidi è stato riportato aggravamento o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Eccipienti

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco (vedere paragrafo 6.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Losartan

E' stato identificato che la rifampicina e il fluconazolo riducono i livelli di metabolita attivo. Le conseguenze cliniche di queste interazioni non sono state valutate.

Come con altri farmaci che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, triamterene, amiloride), supplementi di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, possono portare ad un aumento del potassio sierico. La somministrazione concomitante non è consigliata.

Come con altri medicinali che agiscono sull'escrezione di sodio, l'escrezione di litio può essere ridotta. Pertanto, i livelli sierici di litio devono essere attentamente monitorati se i sali di litio devono essere somministrati insieme agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati contemporaneamente ai FANS (cioè inibitori selettivi della Cox-2, acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie) e FANS non selettivi, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico, soprattutto in pazienti con ridotta funzione renale pre-esistente. L'associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia di associazione, ed in seguito periodicamente.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2, la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II può dare luogo ad un ulteriore deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono di solito reversibili.

Altre sostanze che inducono ipotensione come antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene, amifostine: l'uso concomitante con questi farmaci che abbassano la pressione sanguigna, come effetto indesiderato o principale, possono aumentare il rischio di ipotensione.

Idroclorotiazide

Se somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (per via orale ed insulina)

Il trattamento con un tiazide può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio del farmaco antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale connessa all'idroclorotiazide.

Altri farmaci antiipertensivi

Effetto additivo

Resine colestiramina e colestipolo

La presenza di resine a scambio anionico interferisce con l'assorbimento dell'idroclorotiazide. Singole dosi delle resine colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento dal tratto gastrointestinale fino all'85% ed al 43%, rispettivamente.

Corticosteroidi, ACTH

Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare della ipokaliemia.

Amine pressorie (ad es., adrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito ma non abbastanza da precluderne l'uso.

Miorilassanti, non depolarizzanti (ad es.: tubocurarina)

Possibile aumento della risposta ai miorilassanti.

Litio

I diuretici riducono la clearance renale del litio e aggiungono un rischio alto di tossicità da litio; l'uso concomitante non è raccomandato.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfonpirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici poiché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli di acido urico sierico. Un aumento del dosaggio di probenecid o sulfonpirazone può essere necessario. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Agenti anticolinergici (ad es., atropina, biperidina)

Aumento della biodisponibilità ai diuretici simil tiazidici attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Agenti citotossici (ad es., ciclofosfamide, metotrexato)

I tiazidi possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici e potenziare il loro effetto mielosoppressore.

Salicilati

In caso di alti dosaggio di salicilati, l'idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze del genere della gotta.

Glucosidi digitatici

L'ipokalemia o l'ipomagnesemia indotta dai tiazidi possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte dalla digitale.

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

Un monitoraggio periodico del potassio sierico e dell'ECG è raccomandato quando losartan/idroclorotiazide è somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (ad es., glucosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsione di punta (tachicardia ventricolare) (inclusi alcuni antiaritmici), essendo l'ipokalemia un fattore predisponente alla torsione di punta (tachicardia ventricolare):

- Antiaritmici di classe Ia (ad es., chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (ad es., tioridazine, clorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, ciamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (ad es., bepridil, cisapride, difemanil, ertiromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierico a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, i livelli di calcio sierico devono essere monitorizzati ed il dosaggio di calcio aggiustato di conseguenza.

Interazioni con i test di laboratorio

A causa dei loro effetti sul metabolismo del calcio, i tiazidi possono interferire con i test per la funzione paratiroidea (vedere paragrafo 4.4).

Carbamazepina

Rischio di iponatremia sintomatica. E' necessario il monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, c'è un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con alte dosi di prodotto iodato.

I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

Amfotericina B (per via parenterale), corticosteroidi, ACTH o lassativi stimolanti

L'idroclorotiazide può aumentare lo squilibrio elettrolitico, soprattutto ipokalemia.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Cozaar Comp non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Cozaar Comp è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità susseguente all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Anche se non ci sono dati epidemiologici controllati sul rischio con Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che

non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con losartan deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione alla terapia con losartan durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche il paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

In caso di esposizione a Cozaar Comp dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto Cozaar Comp devono essere strettamente monitorati per ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

L'idroclorotiazide può ridurre sia il volume plasmatici che il flusso sanguigno uteroplacentare.

I tiazidi attraversano la barriera placentare e compaiono nel sangue del cordone ombelicale. Possono causare disturbi elettrolitici fetali e altre possibili reazioni che sono state osservate negli adulti. Casi di trombocitopenia nei neonati e ittero fetale o neonatale sono stati riportati in madri trattate con tiazidi.

Allattamento

Non è noto se nell'uomo losartan sia escreto nel latte materno. Tuttavia, losartan viene escreto nel latte di ratti. I tiazidi passano nel latte umano e possono inibire l'allattamento. A causa dei potenziali eventi avversi sul neonato in allattamento, Cozaar Comp è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve tuttavia essere tenuto in considerazione il fatto che si possono occasionalmente verificare capogiro o sonnolenza quando si guidano veicoli o si usano macchinari durante la terapia antiipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o con l'aumento del dosaggio.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi di seguito sono riportati, dove appropriato, secondo la classificazione per sistemi e organi, e le frequenza secondo le seguenti convenzioni

Molto comuni: $\geq 1/10$

Comuni: $\geq 1/100, < 1/10$

Non comuni: $\geq 1/1,000, \leq 1/100$

Rari: $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$

Molto rari: $\leq 1/10.000$

Non nota: $\leq 1/10.000$

(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Negli studi clinici condotti con losartan potassico e idroclorotiazide non sono stati osservati eventi indesiderati specifici di questo farmaco di associazione. Gli eventi indesiderati sono stati limitati a quelli riportati in precedenza con losartan potassico e/o idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, il capogiro è stato l'unico effetto indesiderato riportato come correlato al farmaco, che si è verificato con un'incidenza più elevata di quella osservata con placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con losartan e idroclorotiazide.

Oltre a questi effetti, le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state riportate dopo l'introduzione del prodotto sul mercato:

Patologie epatobiliari

Rare: epatite

Esami diagnostici

Rare: iperkalemia, aumento delle ALT

Ulteriori eventi avversi osservati con uno dei singoli componenti e che possono essere potenziali eventi avversi di losartan potassico/idroclorotiazide sono i seguenti:

Losartan

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: anemia, porpora di Henoch-Schonlein, ecchimosi, emolisi

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia, gotta

Disturbi psichiatrici

Comuni: insonnia

Non comuni: ansia, disturbi legati all'ansia, panico, confusione, depressione, anormalità dei sogni, disturbi del sonno, sonnolenza, alterazione della memoria

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiro

Non comuni: nervosismo, parestesia, neuropatia periferica, tremore, emicrania, sincope

Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata, bruciore/dolore puntorio nell'occhio, congiuntivite, diminuzione dell'acuità visiva

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: vertigini, tinnito

Patologie cardiache

Non comuni: ipotensione, ipotensione ortostatica, sternalgia, angina pectoris, blocco atrio-ventricolare di grado II, eventi cerebrovascolari, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmie (fibrillazioni atriali, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare)

Patologie vascolari

Non comuni: vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: tosse, infezioni del tratto respiratorio superiore, congestione nasale, sinusite, disturbi sinusali

Non comuni: fastidio faringeo, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria

Patologie gastrointestinali

Comuni: dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia

Non comuni: stipsi, dolore dentale, secchezza delle fauci, flatulenza, gastrite, vomito

Patologie epatobiliari

Non nota: anormalità della funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: alopecia, dermatite, cute secca, eritema, arrossamento, fotosensibilità, prurito, rash cutaneo, orticaria, sudore.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: crampi muscolari, dolore alla schiena, dolore alle gambe, mialgia.

Non comuni: dolore alle braccia, gonfiore alle articolazioni, dolore alle ginocchia, dolore muscoloscheletrico, dolore alle spalle, intorpidimento, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare.

Patologie renali ed urinarie:

Non comuni: nicturia, elevata frequenza della minzione, infezione del tratto urinario

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: diminuzione della libido, impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: astenia, affaticamento, dolore al torace

Non comuni: edema facciale, febbre

Indagini diagnostiche

Comuni: iperkalemia, lieve riduzione dell'ematocrito e dell'emoglobina

Non comuni: lieve aumento dei livelli di urea e creatinina sierica

Molto rari: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina

Idroclorotiazide:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, leucopenia, porpora, trombocitopenia

Patologie del sistema immunitario

Rari: reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della riproduzione

Non comuni: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipokalemia, iponatriemia

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: cefalalgia

Patologie dell'occhio:

Non comuni: visione offuscata transitoria, xantopsia

Patologie vascolari

Non comuni: angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comuni: sindrome da distress respiratorio inclusa polmonite e edema polmonare

Patologie gastrointestinali:

Non comuni: sialoadenite, spasmi, irritazione allo stomaco, nausea, vomito, diarrea, stipsi

Patologie epatobiliari:

Non comuni: ittero (colestasi intraepatica), pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non comuni: crampi muscolari

Patologie renali ed urinarie:

Non comuni: glicosuria, nefrite interstiziale, disfunzione renale, insufficienza renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: febbre, capogiro

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Cozaar Comp. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Cozaar Comp deve essere interrotta ed il paziente posto sotto stretta osservazione. Misure suggerite includono induzione dell'emese in caso di ingestione recente, e correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico, del coma epatico e dell'ipotensione tramite procedure validate.

Losartan

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili del sovradosaggio sono l'ipotensione e la tachicardia; potrebbe verificarsi bradicardia da stimolazione parasimpatica (vagale). Se si dovesse verificare ipotensione sintomatica, istituire il trattamento di supporto.

Né il losartan né il suo metabolita attivo possono essere rimossi dall'emodialisi.

Idroclorotiazide

I segni e i sintomi più comuni osservati sono quelli causati dalla deplezione di elettroliti (ipokalemia, ipocloremia, iponatremia) e la disidratazione conseguenza di diuresi eccessiva. In presenza di terapia con digitale, l'ipokalemia può accentuare le aritmie cardiache.

Non è stato accertato in che misura l'idroclorotiazide viene rimossa dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazione contenente un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) ed un diuretico tiazidico, antiipertensivi

Codice ATC: C09DA01

Losartan-Idroclorotiazide

I principi attivi di Cozaar Comp hanno mostrato di avere un effetto additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore alla riduzione raggiungibile con i due singoli principi attivi da soli. Questo effetto è ritenuto essere il risultato dell'azione complementare di entrambi i principi attivi. Inoltre, come risultato del suo effetto diuretico, l'idroclorotiazide aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, diminuisce il potassio sierico e aumenta i livelli di angiotensina II. La somministrazione di losartan blocca tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II e attraverso l'inibizione di aldosterone potrebbe tendere ad attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

Losartan ha mostrato di possedere un lieve e transitorio effetto uricosurico. L'idroclorotiazide ha mostrato di causare aumenti modesti dell'acido urico; l'associazione di losartan e idroclorotiazide tende ad attenuare l'iperuricemia indotta dal diuretico.

L'effetto antiipertensivo di Cozaar Comp è sostenuto per un periodo di 24 ore. In studi clinici di almeno un anno di durata, l'effetto antiipertensivo è stato mantenuto con il trattamento continuato. Nonostante la diminuzione significativa di pressione arteriosa, la somministrazione di Cozaar Comp non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Negli studi clinici, dopo 12 settimane di terapia con losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg, la pressione diastolica di valle in posizione seduta è stata ridotta in media fino a 13,2 mmHg.

Cozaar Comp è efficace nel ridurre la pressione arteriosa in uomini e donne, in pazienti di razza nera e non, nei più giovani (<65 anni) e nei più anziani (>65 anni), ed è efficace in tutti i gradi di ipertensione.

Losartan

Losartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT₁) di sintesi. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo primario del sistema renina/angiotensina ed è un fattore determinante nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT₁ presente in molti tessuti (ad es. muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti processi biologici, tra cui la vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Il losartan blocca selettivamente il recettore AT₁. *In vitro* e *in vivo*, sia il losartan che il suo metabolita acido carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano ogni attività fisiologicamente rilevante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

Losartan non ha effetto agonista né blocca altri recettori ormonali o canali ionici importanti per la regolazione cardiovascolare. Inoltre, losartan non inibisce l'ACE (chininasi II), l'enzima che degrada la bradichinina. Di conseguenza non si verifica il potenziamento degli effetti indesiderati mediati dalla bradichinina.

Durante la somministrazione di losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività reninica del plasma (ARP). Un aumento dell'ARP dà luogo ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'attività antiipertensiva e la soppressione della concentrazione dell'aldosterone plasmatico vengono mantenute, indicando un blocco efficace dei recettori dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di losartan, i valori dell'ARP e dell'angiotensina II tornano al basale entro tre giorni.

Sia losartan che il suo metabolita attivo principale hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT₁ che per il recettore AT₂. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo di losartan.

In uno studio disegnato appositamente per valutare l'incidenza di tosse in pazienti trattati con losartan rispetto a pazienti trattati con ACE inibitori, l'incidenza di tosse riportata nei pazienti trattati con losartan o idroclorotiazide è risultata simile e significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con un ACE inibitore. Inoltre, in un'analisi combinata di 16 studi clinici in doppio cieco su 4131 pazienti, l'incidenza di tosse riportata spontaneamente in pazienti trattati con losartan è risultata simile (3,1%) a quella di pazienti trattati con placebo (2,6%) o idroclorotiazide (4,1%), laddove l'incidenza con ACE inibitori è stata dell'8,8%.

In pazienti non diabetici ipertesi con proteinuria, la somministrazione di losartan potassico ha ridotto significativamente la proteinuria, l'escrezione frazionata di albumina e IgG. Losartan mantiene il tasso di filtrazione glomerulare e riduce la frazione di filtrazione. Generalmente losartan causa una diminuzione nell'acido urico sierico (normalmente <0,4 mg/dl) che di solito è persistente nella terapia cronica.

Losartan non ha effetti sui riflessi autonomi e non ha effetti sostanziali sulla norepinefrina plasmatica.

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosaggi di losartan 25 mg e 50 mg hanno dato luogo a effetti emodinamici e neuroormonali positivi, caratterizzati da un aumento dell'indice cardiaco e da diminuzioni nella pressione capillare polmonare di cuneo, della resistenza sistemica vascolare, della

pressione arteriosa media sistemica e della frequenza cardiaca e da una riduzione dei livelli dell'aldosterone e della noradrenalina circolanti, rispettivamente. Il verificarsi di ipotensione è risultato essere correlato alla dose in questi pazienti con insufficienza cardiaca.

Studi sull'ipertensione

Negli studi clinici controllati, la monosomministrazione giornaliera di Losartan a pazienti con ipertensione essenziale lieve-moderata ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa sistolica e diastolica. La misurazione della pressione arteriosa 24 ore dopo la dose rispetto a 5 – 6 ore dopo la dose ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo diurno è stato mantenuto. La riduzione della pressione alla fine dell'intervallo di dosaggio è risultata pari al 70 – 80% dell'effetto osservato nelle 5 – 6 ore dopo la dose.

L'interruzione di losartan nei pazienti ipertesi non ha dato luogo ad un aumento brusco della pressione arteriosa (rebound). Nonostante il marcato decremento della pressione arteriosa, losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Losartan ha uguale efficacia in entrambi i sessi, e nei pazienti ipertesi più giovani (sotto i 65 anni) e più anziani.

Studio LIFE

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [studio LIFE] è stato uno studio randomizzato in triplo cieco, controllato in attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera.

In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stato aggiunto prima idroclorotiazide (12,5 mg) e, se necessario, il dosaggio di losartan o di atenololo è stato successivamente portato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Altri farmaci antipertensivi, ad eccezione degli ACE inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II o beta-bloccanti venivano aggiunti se necessario per raggiungere l'obiettivo pressorio.

La durata media del follow up è stata di 4,8 anni.

L'endpoint primario era un composito di mortalità e morbilità cardiovascolare misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% ($p=0,021$, intervallo di confidenza al 95 % 0,77-0,98) rispetto ad atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato attribuibile principalmente ad una riduzione del rischio di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad atenololo ($p=0,001$ intervallo di confidenza al 95% 0,63-0,89). I tassi di decesso cardiovascolare e di infarto del miocardio non sono risultati significativamente differenti fra i gruppi di trattamento.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei tiazidi non è del tutto noto. I tiazidi agiscono sul meccanismo di riassorbimento degli elettroliti del tubulo renale distale, aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità all'incirca uguali. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività reninica plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento di potassio nelle urine e perdita di bicarbonato, e diminuzione di potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e pertanto la somministrazione concomitante di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende a far regredire la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici.

Dopo l'assunzione per os la diuresi inizia entro 2 ore, il picco viene raggiunto in circa 4 ore e dura circa da 6 a 12 ore, e l'effetto antiipertensivo persiste fino a 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Losartan

In seguito a somministrazione orale, il losartan viene ben assorbito e sottoposto ad un metabolismo di primo passaggio, da cui si formano un metabolita attivo acido carbossilico e altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica del losartan in compresse è di circa il 33%. Il losartan e il suo metabolita attivo raggiungono picchi medi di concentrazione in 1 ora e in 3-4 ore, rispettivamente. Non è stato osservato nessun effetto di rilevanza clinica sul profilo di concentrazione plasmatica del losartan quando il farmaco è stato somministrato con un pasto standard.

Distribuzione

Losartan

Sia losartan che il suo metabolita attivo si legano per $\geq 99\%$ alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è di 34 litri. Studi nei ratti indicano un passaggio di losartan attraverso la barriera emato-encefalica scarso, se non nullo.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non la barriera emato-encefalica e viene escreta nel latte materno.

Biotransformazione

Losartan

Circa il 14% di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale o endovenosa di losartan potassico marcato con ^{14}C , la radioattività circolante nel plasma viene principalmente attribuita al losartan e al suo metabolita attivo. In circa l'1% dei soggetti che hanno partecipato agli studi è stata osservata una conversione minima del losartan nel suo metabolita attivo.

Oltre al metabolita attivo, si formano anche dei metaboliti inattivi, inclusi due metaboliti principali formati dall'idrossilazione della catena laterale butilica ed un metabolita minore, un N-2 tetrazolo glucuronide.

Eliminazione

Losartan

Le clearance plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo sono di circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. Le clearance renali del losartan e del suo metabolita sono circa 74 ml/min e 26 ml/min, rispettivamente. Quando il losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreta invariata nelle urine e circa il 6% della dose viene escreta nelle urine in forma di metabolita attivo. Le farmacocinetiche del losartan e del suo metabolita attivo hanno un andamento lineare con dosaggi orali di losartan fino a 200 mg.

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale di circa 2 ore e 6-9 ore, rispettivamente. Con un dosaggio di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

Il losartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che per via urinaria. Nell'uomo, in seguito a somministrazione orale di losartan marcato con ^{14}C , la radioattività viene ritrovata per il 35% circa nelle urine e per il 58% nelle feci.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma è eliminata rapidamente dal rene. Quando i livelli plasmatici sono stati seguiti per almeno 24 ore, l'emivita plasmatica è stata vista variare tra 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 61 per cento della dose orale viene eliminata immodificata nelle urine entro 24 ore.

Caratteristiche dei pazienti

Losartan-Idroclorotiazide

Le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo e l'assorbimento di idroclorotiazide osservate negli anziani ipertesi non sono significativamente differenti da quelli osservati negli ipertesi giovani.

Losartan

Nei pazienti con cirrosi alcolica da lieve a moderata, i livelli plasmatici di losartan e del suo metabolita attivo a seguito di somministrazione orale sono risultati rispettivamente di 5 e 1,7 volte più alti rispetto ai giovani volontari maschi.

Né losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato particolari pericoli per l'uomo in base agli studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale carcinogenico. Il potenziale tossico dell'associazione di losartan/idroclorotiazide è stato valutato in studi di tossicità cronica fino a sei mesi di durata in ratti e cani dopo somministrazione orale, e gli effetti osservati in questi studi con l'associazione sono state provocate principalmente dal losartan. La somministrazione dell'associazione losartan/idroclorotiazide ha indotto una diminuzione nei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito) un aumento di N-urea nel siero, una diminuzione del peso del cuore (senza un correlato istologico) e modifiche gastrointestinali (lesioni della membrana mucosa, ulcere, erosioni, emorragie). Non c'è stata evidenza di teratogenicità in ratti o conigli trattati con l'associazione di losartan/idroclorotiazide. Tossicità fetale in ratti, come evidenziato da un lieve aumento di coste soprannumerarie nella generazione F₁, è stata osservata quando le femmine venivano trattate prima e durante la gestazione. Come osservato negli studi con losartan da solo, gli effetti avversi fetali e neonatali, inclusi tossicità renale e morte fetale, si sono verificati quando le ratte gravide erano state trattate con l'associazione di losartan/idroclorotiazide durante la fase tardiva della gestazione e/o l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Ogni compressa contiene i seguenti eccipienti:

Cellulosa microcristallina (E460)

Lattosio monoidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Magnesio stearate (E572)

Idrossipropil cellulosa (E463)

Ipromellosa (E464)

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg contiene 4,24 mg (0,108 mEq) di potassio.

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg contiene 8,48 mg (0,216 mEq) di potassio.

e Cozaar Comp 100 mg + 25 mg contiene 8,48 mg (0,216 mEq) di potassio.

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg e Cozaar Comp 100 mg + 25 mg contengono anche Titanio diossido (E171), Giallo chinolina su alluminio idrato (E104) e Cera Carnauba (E903).

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg contiene anche: concentrato bianco (o i singoli componenti del concentrato: idrossipropilcellulosa, ipromellosa e titanio diossido) e cera carnauba. Cera carnauba (E903), Titanio diossido (E171)

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg contiene anche: Titanio diossido (E171), giallo chinolina su alluminio idrato (E104), e cera carnauba (E903)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

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

3 anni

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg:

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale. Tenere il blister nell'astuccio e tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg - Blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 o 280 compresse. Flaconi in HDPE da 100 compresse.

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg – Blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 compresse. Flaconi in HDPE da 100 compresse.

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg - Blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, o 280 tablets. Flaconi in HDPE da 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<{GG/MM/AAAA}> <{GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il blister di Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Losartan e idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 o 280 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel contenitore originale. Tenere il blister nell'astuccio.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**Blister per Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg

Losartan e idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO**5. ALTRO**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il flacone in HDPE di Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

Losartan e idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Etichetta per il flacone in HDPE di Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

Losartan e idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel contenitore originale. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

N/A

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il blister di Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

Losartan e idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel contenitore originale. Tenere il blister nell'astuccio.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister per Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg

Losartan e idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il flacone in HDPE di Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

Losartan e idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel contenitore originale. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Etichetta per il flacone in HDPE di Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

Losartan e idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel contenitore originale. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

N/A

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il blister di Cozaar Comp 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film

Losartan e idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel contenitore originale. Tenere il blister nell'astuccio.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister per Cozaar Comp 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg

Losartan e idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il flacone in HDPE di Cozaar Comp 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film

Losartan e idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel contenitore originale. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il flacone in HDPE di Cozaar Comp 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film

Losartan e idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel contenitore originale. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

N/A

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

COZAAR COMP **compresse rivestite con film** **losartan potassico e idroclorotiazide**

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cozaar Comp e a che cosa serve
2. Prima di prendere Cozaar Comp
3. Come prendere Cozaar Comp
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cozaar Comp
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È COZAAR COMP E A CHE COSA SERVE

Cozaar Comp è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II (losartan) e un diuretico (idroclorotiazide).

Cozaar Comp è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale (pressione sanguigna elevata).

2. PRIMA DI PRENDERE Cozaar Comp

Non prenda Cozaar Comp se

- è allergico (ipersensibile) a losartan, idroclorotiazide o ad uno qualsiasi degli altri ingredienti di questo medicinale;
- è allergico (ipersensibile) ad altre sostanze sulfonamide-derivate (ad es., altri tiazidi, alcuni farmaci antibatterici come il co-trimossazolo, chiedere al medico se non si è sicuri);
- se è o pensa di poter essere incinta o se sta pianificando una gravidanza (vedere anche "Gravidanza e allattamento");
- se sta allattando;
- se ha una grave alterazione della funzione epatica;
- se ha una grave alterazione della funzione renale o se i suoi reni non producono urina;
- se ha bassi livelli di potassio, bassi livelli di sodio o alti livelli di calcio che non possono essere corretti dal trattamento;
- se soffre di gotta.

Faccia particolare attenzione con Cozaar Comp

- se ha una storia clinica di gonfiore del volto, delle labbra, della gola, e/o della lingua;
- se prende diuretici (farmaci che aumentano il quantitativo di liquido eliminato attraverso i reni);
- se è sottoposto ad una dieta povera di sali;

- se ha o ha avuto vomito e/o diarrea gravi;
- se ha un'insufficienza cardiaca;
- se ha le arterie dei reni strette (stenosi dell'arteria renale) o se ha un solo rene funzionante, o se ha avuto di recente un trapianto renale;
- se ha un restringimento delle arterie (aterosclerosi), angina pectoris (dolore toracico dovuto a ridotta funzione cardiaca);
- se ha 'stenosi della valvola mitralica o aortica' (restringimento delle valvole del cuore) o 'cardiomiopatia ipertrofica' (una patologia che provoca un ispessimento del muscolo cardiaco);
- se ha il diabete;
- se ha avuto la gotta;
- se ha o ha avuto una condizione allergica, asma o una condizione che causa dolore alle articolazioni, arrossamento della pelle e febbre (lupus eritematoso sistemico);
- se ha alti livelli di calcio o bassi livelli di potassio o se è sottoposto ad una dieta povera di potassio;
- se ha bisogno di prendere un anestetico (anche dal dentista) o prima di un intervento chirurgico, o se sta per sottoporsi a test per la valutazione della funzione paratiroidea, deve avvertire il medico o lo staff medico che sta prendendo le compresse di Losartan potassico e idroclorotiazide;
- se soffre di iperaldosteronismo (una sindrome associata ad aumento della secrezione dell'ormone aldosterone da parte del surrene, causata da una sua anormalità).

Uso con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

I diuretici come l'idroclorotiazide contenuto in Cozaar Comp può interagire con altri medicinali.

Preparazioni contenenti litio non devono essere prese con Cozaar Comp senza una stretta supervisione del medico. Speciali misure precauzionali (ad es., analisi del sangue) possono essere appropriate se assume supplementi di potassio, sostituti del sale contenente potassio o medicinali risparmiatori di potassio, altri diuretici ("farmaci che aumentano il quantitativo di liquido eliminato attraverso i reni"), alcuni lassativi, medicinali per il trattamento della gotta, medicinali per il controllo del ritmo cardiaco o per il diabete (farmaci per bocca o insuline). E' anche importante per il medico sapere se sta prendendo altri medicinali per ridurre la pressione sanguigna, steroidi, medicinali per il cancro, antidolorifici, farmaci per il trattamento delle infezioni fungine o per l'artrite, resine per il colesterolo alto, come la colestiramina, medicinali per rilassare la muscolatura, sonniferi; oppioidi come la morfina, 'amine pressorie' come l'adrenalina o altri farmaci dello stesso genere.

Informi il medico che sta prendendo Cozaar Comp anche quando ha pianificato di utilizzare mezzi di contrasto iodati.

Uso di Cozaar Comp con cibi e bevande

Si raccomanda di non bere bevande alcoliche mentre assume le compresse: l'alcol e le compresse di Cozaar Comp possono aumentare qualsiasi altro effetto.

Una dieta particolarmente ricca di sali può contrastare l'effetto di Cozaar Comp compresse.

Cozaar Comp può essere preso con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Non dovrebbe prendere Cozaar Comp nelle prime 12 settimane di gravidanza, e non deve assolutamente prenderle dopo la tredicesima settimana poiché l'uso durante la gravidanza potrebbe essere dannoso per il bambino.

Se ha una gravidanza durante il trattamento con Cozaar Comp, parli il più presto possibile con il medico. Il passaggio ad un trattamento alternativo idoneo dovrebbe essere effettuato prima di pianificare una gravidanza.

Non deve prendere Cozaar Comp se sta allattando.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Non c'è esperienza con l'uso di Cozaar Comp nei bambini. Cozaar Comp non deve pertanto essere dato ai bambini.

Uso nei pazienti anziani

Cozaar Comp funziona allo stesso modo ed è ugualmente tollerato nella maggior parte dei pazienti anziani e adulti più giovani. La maggior parte dei pazienti più anziani richiede lo stesso dosaggio dei più giovani.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Quando inizia il trattamento con questo medicinale, non deve intraprendere azioni che richiedono particolare attenzione (ad es., guida di un'automobile o utilizzo di macchinari pericolosi) fino a che non conosce la sua tolleranza al medicinale.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Cozaar Comp

Cozaar Comp contiene lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, parli con il medico prima di prendere questo farmaco.

3. COME PRENDERE COZAAR COMP

Prenda sempre Cozaar Comp seguendo esattamente le istruzioni del medico. Il medico stabilirà la dose appropriata di Cozaar Comp a seconda della sua condizione e degli altri eventuali medicinali che sta prendendo. E' importante continuare a prendere Cozaar Comp per tutta la durata della prescrizione medica, ciò manterrà stabile il controllo della pressione alta.

Pressione alta

Il dosaggio abituale per la maggior parte dei pazienti con pressione alta è di 1 compressa di Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg al giorno per mantenere il controllo pressorio nelle 24 ore. Il dosaggio può essere aumentato a 2 compresse di Losartan/Idroclorotiazide 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film una volta al giorno o modificato ad 1 compressa al giorno di Losartan/Idroclorotiazide 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film (una concentrazione maggiore). La dose massima giornaliera è di 2 compresse di Losartan/Idroclorotiazide 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film al giorno o 1 compressa al giorno di Losartan/Idroclorotiazide 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film.

Se prende più Cozaar Comp di quanto deve

In caso di sovradosaggio, contatti immediatamente il medico, in modo da ricevere cure mediche immediate. Il sovradosaggio può causare un abbassamento della pressione, palpitazioni, frequenza del polso lenta, alterazioni degli elettroliti nel sangue, e disidratazione.

Se dimentica di prendere Cozaar Comp

Cerchi di prendere Cozaar Comp una volta al giorno come prescritto. Tuttavia, se dimentica una dose, non prenda una dose doppia. Salti la compressa dimenticata e prenda la prossima compressa all'ora stabilita del giorno successivo.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Cozaar Comp può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se riporta il seguente effetto indesiderato, smetta di prendere le compresse di Cozaar Comp e contatti immediatamente il medico o vada al Pronto Soccorso del più vicino ospedale
Una severa reazione allergica (arrossamento, prurito, gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola che può causare difficoltà ad inghiottire o respirare).

Questo è un effetto indesiderato serio ma raro, che si verifica in più di 1 su 10.000 pazienti ma meno di 1 su 1.000 pazienti. Si richiede intervento medico immediato o ospedalizzazione.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Comuni (si verificano in meno di una persona su 10 ma in più di una su 100):

- Tosse, infezione del tratto respiratorio superiore, congestione nasale, sinusite, disturbi delle cavità ossee all'interno del naso,
- Diarrea, dolore addominale, nausea, indigestione,
- Dolore o crampi muscolari, dolore alle gambe, dolore alla schiena,
- Insonnia, cefalea, capogiro,
- Debolezza, stanchezza, dolore toracico,
- Aumento dei livelli di potassio (che può causare un ritmo cardiaco anormale), diminuzione dei livelli di emoglobina.

Non comuni (si verificano in meno di una persona su 100 ma in più di una su 1.000):

- Anemia, macchie rosse o brunastre sulla pelle (talvolta soprattutto sui piedi, le gambe, le braccia e le natiche, con dolore alle articolazioni, gonfiore delle mani e dei piedi e dolore allo stomaco), lividi, riduzione dei globuli bianchi, problemi di coagulazione e lividi,
- Perdita dell'appetito, aumenti dei livelli di acido urico o gotta clinicamente evidente, aumento dei livelli di zucchero nel sangue, livelli anormali degli elettroliti nel sangue,
- Ansia, nervosismo, disturbi di panico (attacchi di panico ricorrenti), confusione, depressione, anomalie dei sogni, disturbi del sonno, insonnia, alterazione della memoria,
- Sensazione di formicolio e di aghi o simile, dolore alle estremità, tremito, emicrania, svenimento,
- Visione offuscata, bruciore o dolore all'occhio, congiuntivite, peggioramento della vista, visione delle cose colorata di giallo,
- sensazione di sentire un suono, ronzio, rimbombo o suono simile a scatti nelle orecchie,
- Bassa pressione sanguigna, che può essere associata a modifiche della postura (sensazione di testa leggera o debole quando ci si alza in piedi, angina (dolore al petto), battito del cuore anormale, accidente cerebrovascolare (TIA, "mini-ictus"), attacco cardiaco, palpitazioni,
- Infiammazione dei vasi sanguigni, spesso associata ad arrossamento cutaneo e livido,
- Mal di gola, affanno, bronchite, polmonite, acqua nei polmoni (che causa difficoltà nella respirazione), sanguinamento dal naso, naso che cola, congestione,
- Stipsi, flatulenza, fastidi allo stomaco, spasmi allo stomaco, vomito, bocca secca, infiammazione delle ghiandole salivari, dolore ai denti,
- Ittero (ingiallimento degli occhi e della pelle), infiammazione del pancreas,
- Orticaria, prurito, infiammazione della pelle, irritazione, arrossamento della pelle, sensibilità alla luce, cute secca, vampate, sudore, perdita di capelli,
- Dolore alle braccia, alle spalle, alle anche, alle ginocchia e alle altre articolazioni, intorpidimento, debolezza muscolare,
- Minzione frequente anche notturna, funzione renale anormale inclusa infiammazione dei reni, infezione urinaria, zucchero nelle urine,
- Diminuzione del desiderio sessuale, impotenza,
- Gonfiore del volto, febbre.

Rari (si verificano in meno di una persona su 1000 ma in più di una su 10.000):

- Epatite (infiammazione del fegato), alterazione dei test di funzione epatica

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non descritto in questo foglio, informi il medico.

5. COME CONSERVARE COZAAR COMP

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Cozaar Comp dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare nel contenitore originale.

Tenere il flacone ben chiuso. Tenere il blister nell'astuccio. Non aprire il blister fino al momento di assumere il medicinale.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Cozaar Comp

I principi attivi sono losartan potassico e idroclorotiazide.

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide come principi attivi.

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg contiene 100 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide come principi attivi.

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide come principi attivi.

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg e Cozaar Comp 100 mg + 25 mg contengono i seguenti eccipienti:
cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, idrossipropil cellulosa, ipromellosa.

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg contiene 4,24 mg (0,108 mEq) di potassio. Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg e Cozaar Comp 100 mg + 25 mg contengono 8,48 mg (0,216 mEq) di potassio.

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg e Cozaar Comp 100 mg + 25 mg contengono anche titanio diossido (E 171), giallo crinolina su alluminio idrato (E 104) e cera carnauba (E 903).

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg contiene anche: concentrato bianco [o i singoli componenti del concentrato: idrossipropilcellulosa (E 463), ipromellosa (E 464) e titanio diossido (E 171)] e cera carnauba (E903).

Descrizione dell'aspetto di Cozaar Comp e contenuto della confezione

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg viene fornito in compresse divisibili o non divisibili rivestite con film.

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg viene fornito in compresse non divisibili rivestite con film.

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg viene fornito in compresse non divisibili rivestite con film.

Cozaar Comp viene fornito nelle seguenti confezioni:

Cozaar Comp 50 mg + 12,5 mg - blister in PVC/PE/PVDC con copertura in foglio di alluminio in confezioni da 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 o 280 compresse. Flaconi in HDPE da 100 compresse.

Cozaar Comp 100 mg + 12,5 mg - blister in PVC/PE/PVDC con copertura in foglio di alluminio in confezioni da 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 compresse. Flaconi in HDPE da 100 compresse.

Cozaar Comp 100 mg + 25 mg - blister in PVC/PE/PVDC con copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, o 280 compresse. Flaconi in HDPE da 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio e Produttore

[Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria	Cosaar Plus - Filmdabletten
Austria	Fortzaar-Filmdabletten
Belgium	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgium	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Belgium	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgium	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG
Bulgaria	Hyzaar
Cyprus	FORTZAAR
Cyprus	HYZAAR
Denmark	Cozaar Comp.
Denmark	Cozaar Comp. Forte
Denmark	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg
Denmark	Fortzaar
Estonia	HYZAAR
Estonia	FORTZAAR
Finland	Cozaar Comp
Finland	Cozaar Comp Forte
France	Fortzaar
France	100 mg/25 mg film-coated tablets
France	Hyzaar
France	100 mg/25 mg film-coated tablets
France	Fortzaar
France	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
France	Hyzaar
France	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
France	Fortzaar
France	100 mg/12,5 mg film-coated tablets
Germany	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Germany	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Germany	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Germany	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten
Germany	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten
Germany	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten

Greece	HYZAAR
Greece	HYZAAR 100/25
Hungary	Hyzaar 50/12.5 mg
Hungary	Hyzaar Forte 100/25 mg
Ireland	'Cozaar' Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets
Ireland	Cozaar' Comp 100mg/25mg film-coated tablets
Italy	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italy	HIZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italy	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italy	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italy	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italy	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italy	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Latvia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;
Latvia	Fortzaar 100 mg/25 mg
Lithuania	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Lithuania	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Luxembourg	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Luxembourg	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Luxembourg	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Luxembourg	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg
Malta	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita
Netherlands	Cozaar Plus 100/12,5
Netherlands	Fortzaar 100/25
Netherlands	Hyzaar 50/12,5
Poland	HYZAAR
Poland	HYZAAR FORTE
Portugal	COZAAR Plus
Portugal	FORTZAAR
Portugal	SIAARA
Portugal	LORTAAN Plus
Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst
Romania	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate
Romania	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate filmate
Slovenia	HYZAAR
Slovenia	FORTZAAR
Spain	Cozaar Plus
Spain	Fortzaar
Sweden	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Sweden	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Sweden	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

United Kingdom	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS
United Kingdom	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS
United Kingdom	COZAAR-Comp
	100 mg/12.5 mg Film-coated tablets
Iceland	COZAAR-COMP 50/12.5MG
Iceland	COZAAR-COMP Forte
Iceland	COZAAR-COMP 100/12.5MG
Norway	Cozaar Comp
Norway	Cozaar Comp Forte

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il