

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS/HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Framaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wenen Oostenrijk	Losartan potassium and hydrochlorothiazide Cosaar Plus - Filmtabletten	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wenen Oostenrijk	Fortzaar-Filmtabletten	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brussel België	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brussel België	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Bulgarije	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EODD 55 Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia Bulgarije	Hyzaar	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	FORTZAAR	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	HYZAAR	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	Cozaar Comp.	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	Cozaar Comp. Forte	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Nederland	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Fortzaar	100 mg kaliumlosartan – 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablets	Oraal gebruik
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estland	HYZAAR	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estland	FORTZAAR	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Nederland	Cozaar Comp	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Nederland	Cozaar Comp	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Nederland	Cozaar Comp Forte	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parijs Cedex 08 Frankrijk	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parijs Cedex 08 Frankrijk	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parijs Cedex 08 Frankrijk	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parijs Cedex 08 Frankrijk	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parijs Cedex 08 Frankrijk	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Duitsland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Duitsland	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	FORTZAAR 100/25 mg Filmtabletten	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Duitsland	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmtabletten	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Duitsland	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmtabletten	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671, Griekenland	HYZAAR	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671, Griekenland	HYZAAR 100/25	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongarije	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongarije	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk					
Ierland	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film- coated tablets	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbioni 6, 00191 Rome, Italië	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg comprese rivestite con film	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbioni 6, 00191 Rome, Italië	HIZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G Fabbioni 6, 00191 Rome, Italië	FORZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbioni, 6 00191 Rome, Italië	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbioni, 6 00191 Rome, Italië	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rome, Italië	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg comprese rivestite con film	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Italië	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rome, Italië	LOSAZID 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letland	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Lithouwen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithouwen	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Lithouwen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithouwen	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussel, België	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussel, België	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita	50 mg kaliumlosartan Filmomhulde tablet - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Oraal gebruik
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Oraal gebruik
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar Plus 100/12,5	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Fortzaar 100/25	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Hyzaar 50/12,5	50 mg kaliumlosartan Filmomhulde tablet - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Oraal gebruik
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	HYZAAR	50 mg kaliumlosartan Filmomhulde tablet - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Oraal gebruik
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa, Polen	HYZAAR FORTE	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR Plus	50 mg kaliumlosartan Filmomhulde tablet - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Oraal gebruik

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

Roemenië	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Roemenië	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Roemenië	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Roemenië	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate filmate	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenië	HYZAAR	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenië	HYZAAR	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenië	FORTZAAR	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanje	Cozaar Plus	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spanje	Fortzaar	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets	100 mg kaliumlosartan - 12.5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	COZAAR-COMP 50/12.5MG	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	COZAAR-COMP Forte	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Nederland	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Nederland	Cozaar Comp	50 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Noorwegen	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Nederland	Cozaar Comp	100 mg kaliumlosartan - 12,5 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Nederland	Cozaar Comp Forte	100 mg kaliumlosartan - 25 mg hydrochloorthiazide	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN COZAAR COMP. EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Cozaar Comp. en Cozaar Comp Forte (losartan/hydrochloorthiazide) werden opgenomen in de lijst van producten voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) opgesteld door de Coördinatiegroep voor wederzijds erkenning en gedecentraliseerde procedures/geneesmiddelen voor humaan gebruik (CMD(h)) overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd. Als gevolg van de uiteenlopende nationale beslissingen genomen door de lidstaten betreffende de registratie van bovenvermelde producten (en aanverwante namen), wees Denemarken het secretariaat van het CHMP/EMA op een officiële verwijzing onder artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, om verschillen tussen de nationaal toegelaten SPC's op te heffen en de verschillende SPC's in de EU op die manier te harmoniseren.

Losartan is een oraal actieve, angiotensine-II-(Ang- II)-receptorantagonist, die inwerkt op het AT1-receptor-subtype en zo het effect van Ang-II in het renine-angiotensinesysteem (RAS) blokkeert. Hydrochloorthiazide (HCTZ) is een thiazidediureticum dat ook gebruikt werd als antihypertensivum. De diuretische werking van HCTZ reduceert het plasmavolume, wat vervolgens leidt tot een toename van de plasmarenineactiviteit, een stijging van de aldosteronsecretie, een toename van het K⁺- en HCO₃⁻-verlies in de urine en een daling van het plasma-K⁺.

De belangrijkste domeinen van disharmonie in de bestaande samenvatting van de productkenmerken (SPC) waren rubriek 4.1 Therapeutische indicaties, rubriek 4.3 Contra-indicaties en rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik.

Therapeutische indicaties (rubriek 4.1 van de SPC)

- Behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten van wie de bloeddruk niet adequaat kan worden gecontroleerd met een monotherapie van hydrochloorthiazide of losartan

De werkzaamheid en veiligheid werden vastgesteld voor de indicatie "behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten van wie de bloeddruk niet adequaat kan worden gecontroleerd met een monotherapie van hydrochloorthiazide of losartan". Daarom ging het CHMP ervan uit dat deze indicatie aanvaardbaar is.

- Als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie en bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige hypertrofie van de linkerhartkamer

Het CHMP concludeerde dat de indicatie van de eerstelijnsbehandeling van hypertensie met de vaste-dosiscombinatie geen positieve risico-batenverhouding heeft en daarom niet aanvaardbaar is.

Uit de beschikbare gegevens blijkt niet dat een eerstelijnsbehandeling met de vaste-dosiscombinatie voordeel biedt in vergelijking met een stapsgewijze aanpak binnen de goedgekeurde indicatie. Er bestond geen significant verschil in het aantal patiënten met ernstige hypertensie dat een relevant bloeddrukverlagend effect vertoonde gedurende de eerste vier weken. Meer dan 50% van deze patiënten die met de vaste-dosiscombinatie binnen vier weken de gewenste bloeddruk bereikten, had geen combinatie nodig. Deze patiënten (9,4%) zouden op lange termijn zijn overbehandeld met een vaste-dosiscombinatie. In vergelijking met slechts 8,2% van de patiënten die de gewenste bloeddruk iets sneller kunnen bereiken dan met een stapsgewijze aanpak, is de baten-risicoverhouding negatief, zowel voor patiënten met ernstige als voor patiënten met lichte tot matige hypertensie.

Aangezien de vergunninghouder geen gegevens voorlegde om een duidelijke populatie aan te tonen die baat zou hebben bij de vaste-dosiscombinatie op het vlak van cardiovasculair effect, kon de baten-

risicoverhouding van de indicatie in eerste lijn worden beoordeeld en werd de indicatie door het CHMP niet goedgekeurd.

- Verlaging van het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij hypertensiepatiënten met hypertrofie van de linkerhartkamer.

Tijdens de verwijzingsprocedure stelde de vergunninghouder voor om de indicatie te wijzigen en “cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit” te vervangen door “beroerte”. De LIFE-studie werd in het verleden beoordeeld en dit heeft geleid tot de registratie van de meer uitgebreide indicatie, m.a.w. de verlaging van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (gemeten aan de hand van de gecombineerde incidentie van cardiovasculair overlijden, beroerte en myocardinfarct) in plaats van alleen beroerte. Dit is de indicatie die momenteel wordt voorgesteld door de aanvrager en die werd geregistreerd in 15 EU-lidstaten. De reden voor deze bredere indicatie is dat de LIFE-studie geen placebogecontroleerde studie was, waarin het effect op beroerte alleen werd vergeleken met placebo, maar een actief gecontroleerde studie, waarin een bloeddrukverlagende behandeling op basis van losartan werd vergeleken met een behandeling op basis van atenolol, met als primair, samengesteld eindpunt ‘cardiovasculair overlijden, beroerte en myocardinfarct’. Dit samengestelde eindpunt kan worden beschouwd als representatief voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en heeft geleid tot deze indicatie in veel geneesmiddelen die in het CHMP werden besproken (bijv. statines).

Ten tijde van de studie was van bètablokkers, alleen of in combinatie met diuretica, aangetoond dat ze het aantal cardiovasculaire events verlaagden met 15-45%. In de LIFE-studie werd een bijkomend heilzaam effect geregistreerd op het vlak van beroerte voor de strategie op basis van losartan. De effecten waren soortgelijk met betrekking tot myocardinfarct en cardiovasculaire mortaliteit. Dit wees erop dat het aangetoonde heilzame effect van bètablokkering op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in het algemeen ook van toepassing was op losartan.

Sindsdien werd het heilzame effect van atenolol op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in vraag gesteld. Uit een recent rapport in de British Medical Journal (BMJ) blijkt dat meer specifiek het preventieve effect van atenolol op beroerte minder groot is dan dat van andere antihypertensiva; RR van 1,26 (95 % CI: 1,15 tot 1,38). Door de waargenomen risicoverlaging van 25 % met losartan versus atenolol, situeert het beschermende effect van losartan op beroerte zich nu binnen hetzelfde bereik als dat van andere antihypertensiva.

Daarom, aangezien werd besloten dat de voorgestelde indicatie voor een monotherapie met losartan kon worden goedgekeurd na een meerderheidsstemming van het voltallige CHMP en wordt ondersteund met de volgende vermelding: “verlaging van het risico op beroerte bij hypertensiepatiënten met hypertrofie van de linkerhartkamer, gedocumenteerd met een ECG”, gelden de volgende overwegingen voor de vaste-dosiscombinatie:

Het CHMP was bezorgd om het feit dat er geen bewijs was dat ondersteunt dat elk van de twee substanties in Cozaar Comp (losartan en HCTZ) een gedocumenteerde bijdrage leveren aan de geclaimde indicatie zoals vereist door de *The NfG over vaste-combinatieproducten*. In de losartan-groep kreeg 44% van de patiënten HCTZ, in de atenolol-groep 38%. De vergunninghouder leverde geen gegevens waaruit bleek dat die patiënten die HCTZ kregen een klinisch voordeel hadden met betrekking tot de klinische eindpunten in vergelijking met diegene die geen HCTZ kregen. De vergunninghouder werd gevraagd om gegevens te leveren over de veiligheid en werkzaamheid voor deze subgroepen van patiënten (Losartan, Atenolol, Losartan + HCTZ, Atenolol + HCTZ) om meer inzicht te verwerven in de bijdrage van HCTZ tot de globale risico-batenverhouding. Daarnaast wordt een preventie-indicatie voor HCTZ alleen, op basis van de LIFE-resultaten, niet beschouwd als in aanmerking komend voor goedkeuring.

Daarom was het CHMP van oordeel dat de risico-batenverhouding voor de indicatie Verlaging van het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (of risico op beroerte) bij hypertensiepatiënten met

hypertrofie van de linkerhartkamer negatief is en dat deze indicatie niet acceptabel is voor de vastedosiscombinatie.

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

Het CHMP was van oordeel dat de volgende contra-indicaties zouden moeten worden opgenomen in de SPC in alle lidstaten: ernstige nierinsufficiëntie, elektrolytenstoornissen zoals hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyperuricemie, zwangerschap en borstvoeding; LAPP-lactosedeficiëntie, leverinsufficiëntie, ziekte van Addison. Gezien de pediatrie worksharing-groep nog lopende is, kan een definitieve werking enkel worden geïmplementeerd voor wat betreft studies bij kinderen en adolescenten na voltooiing van de procedure.

Rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik:

Het CHMP was van oordeel dat de volgende waarschuwingen zouden moeten worden opgenomen in de SPC in alle lidstaten: hemodialyse; zwarte patiënten; obstructieve valvulaire ziekte; operaties/anesthesie. Gezien de pediatrie worksharing-groep nog lopende is, kan een definitieve werking enkel worden geïmplementeerd voor wat betreft studies bij kinderen en adolescenten na voltooiing van de procedure.

Zwangerschap en borstvoeding

Het CHMP was van oordeel dat de tekst over zwangerschap en borstvoeding in de SPC (rubriek 4.3, 4.4 en 4.6) zou moeten worden gewijzigd met vermelding van het resultaat van het PhVWP-rapport over ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) en aanbevelingen omtrent het gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Zwangerschap en borstvoeding zouden gecontra-indiceerd moeten zijn en de gepaste vermeldingen zouden moeten worden opgenomen in rubriek 4.3, 4.4 en 4.6 van de SPC en de relevante rubrieken van de bijsluiter.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- het bereik van de verwijzing de harmonisatie was van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter,

- de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voorgesteld door de vergunninghouders werden geëvalueerd op basis van de ingediende documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

- het CHMP van oordeel was dat de vergunning voor het in de handel brengen kon worden geharmoniseerd op de volgende indicatie:

- behandeling van hypertensie bij patiënten van wie de bloeddruk niet adequaat kan worden gecontroleerd met hydrochloorthiazide of losartan,

- het CHMP van oordeel was dat de gegevens de volgende indicaties niet ondersteunden en daarom zouden moeten verwijderd van de vergunning voor het in de handel brengen:

- als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie en bij patiënten met hoog of zeer hoog cardiovasculair risico,
- verlaging van het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (of risico op beroerte) bij hypertensiepatiënten met hypertrofie van de linkerhartkamer,

- zwangerschap en borstvoeding gecontra-indiceerd zouden moeten zijn en de gepaste vermeldingen zouden moeten worden opgenomen in de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6 van de SPC en de relevante rubrieken van de bijsluiter,

adviseert het CHMP de wijziging van de Vergunning(en) voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Cozaar Comp. en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp en verwante namen (zie Bijlage I) 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten.
Cozaar Comp en verwante namen (zie Bijlage I) 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Cozaar Comp en verwante namen (zie Bijlage I) 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg:

Elke tablet bevat 50 mg losartan (als kaliumzout) en 12,5 mg hydrochloorthiazide (HCTZ) als werkzame bestanddelen.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:

Elke tablet bevat 100 mg losartan (als kaliumzout) en 12,5 mg hydrochloorthiazide (HCTZ) als werkzame bestanddelen.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg:

Elke tablet bevat 10mg losartan (als kaliumzout) en 25 mg hydrochloorthiazide (HCTZ) als werkzame bestanddelen.

Hulpstoffen:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg:

Elke tablet bevat 63,13 mg lactosemonohydraat.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:

Elke tablet bevat 88,40 mg lactosemonohydraat.

Cozaar Com 100 mg/25 mg:

Elke tablet bevat 126,26 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg:

Gele, ovale filmomhulde tabletten, met de ingeslagen code 717 aan één kant en glad of met breukgleuf aan de andere zijde.

De breukgleuf dient alleen om de tablet te kunnen doorbreken voor makkelijker slikken en niet om in gelijke doses te kunnen verdelen.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:

Witte ovale, filmomhulde tabletten, met de ingeslagen code 745 aan één kant en glad aan de andere zijde.

De breukgleuf dient alleen om de tablet te kunnen doorbreken voor makkelijker slikken en niet om in gelijke doses te kunnen verdelen.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg:

Licht gele, ovale filmomhulde tabletten, met de ingeslagen code 747 aan één kant en glad aan de andere zijde.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Cozaar Comp is aangewezen voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten bij wie de bloeddruk met alleen losartan of hydrochloorthiazide onvoldoende verlaagd wordt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cozaar Comp kan met andere hypertensiva worden toegediend.
Cozaar Comp tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water.
Cozaar Comp kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Hypertensie

Losartan en hydrochloorthiazide is niet bedoeld voor gebruik als aanvangstherapie, maar voor patiënten bij wie de bloeddruk met alleen kaliumlosartan of hydrochloorthiazide onvoldoende wordt verlaagd.

Dosistitratie met de individuele bestanddelen (losartan en hydrochloorthiazide) wordt aanbevolen.

Als dat klinisch gepast is kan een directe overstap van monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende verlaagd wordt.

De gebruikelijke onderhoudsdosering van Cozaar Comp is eenmaal daags één tablet Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg).

Voor patiënten die niet voldoende op Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg reageren kan de dosis worden verhoogd naar 1 tablet Cozaar Comp 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) 1 dd.

De maximale dosis is 1 tablet Cozaar Comp 100 mg/25 mg 1 dd.

Over het algemeen wordt het bloeddrukverlagende effect binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de therapie bereikt.

Voor patiënten die naar 100 mg Cozaar zijn getitreerd en bij wie de bloeddruk verder moet worden verlaagd, is Cozaar Comp 100/12,5 (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) beschikbaar.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis en hemodialysepatiënten:

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring 30-50 ml/min) hoeft de aanvangsdosis niet te worden aangepast. Tabletten losartan/hydrochloorthiazide worden niet aanbevolen voor hemodialysepatiënten. Tabletten losartan/HCTZ mogen niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Gebruik bij patiënten met intravasculaire volumedepletie:

Een volume- en/of natriumdepletie moet voor toediening van tabletten losartan/HCTZ worden gecorrigeerd.

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis:

Losartan/HCTZ is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij ouderen

Voor ouderen hoeft de dosering meestal niet te worden aangepast.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar):

Er is geen ervaring opgedaan bij kinderen en adolescenten. Daarom moet losartan/hydrochloorthiazide niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor losartan, sulfonamidederivaten (zoals hydrochloorthiazide) of voor één van de hulpstoffen.
- Therapieresistente hypokaliëmie of hypercalciëmie
- Ernstige leverfunctiestoornis; cholestase en aandoeningen met galstuwning
- Refractaire hyponatriëmie
- Symptomatische hyperurikemie/jicht
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstige nierfunctiestoornis (d.w.z. creatinineklaring < 30ml/min)
- Anurie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Losartan

Angio-oedeem

Patiënten bij wie in het verleden angio-oedeem is opgetreden (zwellen van het gelaat, lippen, keel en/of tong) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Hypotensie en intravasculaire volumedepletie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan optreden bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie als gevolg van krachtige diuretische therapie, zoutbeperkt dieet, diarree of braken. Dergelijke aandoeningen moeten vóór toediening van tabletten Cozaar Comp worden gecorrigeerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Gestoorte elektrolytenhuishouding

Een gestoorde elektrolytenhuishouding komt vaak voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, met of zonder diabetes, en moet behandeld worden. Daarom moeten de plasmaconcentraties van het kalium en de creatinineklaring zorgvuldig worden gecontroleerd; met name patiënten met hartfalen en een creatinineklaring tussen 30-50 ml/min moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en zoutvervangers met kalium samen met losartan/hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornis

Op grond van farmacokinetische gegevens die wijzen op een sterk verhoogde plasmaconcentratie losartan bij cirrotische patiënten, moet Cozaar Comp bij patiënten met een voorgeschiedenis van een lichte tot matige leverfunctiestoornis voorzichtig worden toegepast. Er is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis geen therapeutische ervaring met losartan, daarom is Cozaar Comp gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensinesysteem zijn er veranderingen in de nierfunctie, waaronder nierinsufficiëntie gemeld (met name bij patiënten bij wie de nierfunctie afhangt van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, zoals die met ernstige hartinsufficiëntie of eerder bestaande nierdysfunctie). Net als met andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden zijn er ook verhogingen in het bloedureum en serumcreatinine gemeld bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enkele nier; deze veranderingen in nierfunctie kunnen na stopzetting van de therapie reversibel blijken.

Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enkele nier moet losartan met voorzichtigheid worden toegepast.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren over het algemeen niet op bloeddrukverlagende middelen die door remming van het renine-angiotensinesysteem werken. Daarom wordt gebruik van Cozaar comp tabletten niet aanbevolen.

Coronaire hartziekte en cerebrovasculaire ziekte:

Net als met alle antihypertensiva kan een extreme bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire ziekte tot myocardinfarct of beroerte leiden.

Hartfalen

Bij patiënten met hartfalen, met of zonder nierfunctiestoornis, is er – net al met andere middelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken – een risico op ernstige arteriële hypotensie, en (vaak acute) nierfunctiestoornis.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere vasodilatoren moet in het bijzonder voorzichtigheid worden betracht bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Etnische verschillen

Zoals is waargenomen met angiotensineconversie-enzymremmers, verlagen losartan en de andere angiotensineantagonisten de bloeddruk bij negroïde mensen kennelijk minder effectief dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap

Tijdens zwangerschap moet Cozaar Comp niet worden ingesteld. Tenzij voortzetting van de behandeling met losartan/HCTZ essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden, overgezet worden naar andere bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met Cozaar Comp direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hydrochloorthiazide

Hypotensie en gestoorde elektrolyten/vochthuishouding

Net als met alle antihypertensieve therapie kan bij sommige patiënten symptomatische hypotensie optreden. Patiënten moeten worden geobserveerd op klinische tekenen van een gestoorde vocht- of elektrolytenhuishouding, bijv. volumedepletie, hyponatriëmie, hypochloremische alkalose, hypomagnesiëmie of hypokaliëmie, wat bij intercurrente diarree en braken kan voorkomen. Bij dergelijke patiënten moeten de serumelektrolyten met passende intervallen worden bepaald. Bij oedemateuze patiënten kan bij warm weer hyponatriëmie door verdunning optreden.

Metabole en endocriene effecten

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Het kan nodig zijn om de dosering van antidiabetische middelen, waaronder insuline, aan te passen (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan latent diabetes mellitus zichtbaar worden.

Thiaziden kunnen calciumexcretie in de urine verlagen en kunnen intermitterende en geringe verhogingen van het serumcalcium veroorzaken. Sterke hypercalciëmie kan wijzen op verborgen hyperparathyroïdie. Voordat de functie van de bijnierschlier wordt onderzocht, moet de thiazide worden stopgezet.

In samenhang met diuretische therapie met thiaziden kunnen de cholesterol- en triglyceridespiegels stijgen.

Behandeling met thiaziden kan bij bepaalde patiënten hyperurikemie of jicht uitlokken. Omdat losartan het urinezuur verlaagt, zwakt losartan in combinatie met hydrochloorthiazide de door het diureticum geïnduceerde hyperurikemie af.

Leverfunctiestoornis:

Thiaziden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of progressief leverlijden, omdat dit intrahepatische cholestase kan veroorzaken, en omdat geringe veranderingen in de vocht- en elektrolytenhuishouding hepatische coma kunnen veroorzaken. Cozaar Comp is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Overige

Bij patiënten die thiaziden krijgen kunnen overgevoelighedsreacties optreden met of zonder voorgeschiedenis van allergie of astma bronchiale. Bij gebruik van thiaziden is exacerbatie of activatie van systemische lupus erythematosus gemeld.

Hulpstof

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken (zie rubriek 6.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Losartan

Van rifampicine en fluconazol is gemeld dat deze de concentraties van de actieve metaboliet verlagen. De klinische consequenties van deze interacties zijn niet vastgesteld.

Net als met andere middelen die angiotensine II of de effecten ervan blokkeren, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren, amiloride), kaliumsupplementen, of zoutvervangers met kalium het serumkalium verhogen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Net als met andere geneesmiddelen die van invloed zijn op de uitscheiding van natrium, kan de uitscheiding van lithium verminderd zijn. Daarom moet bij gelijktijdige toediening van lithiumzouten en angiotensine II-receptorantagonisten het serum lithium zorgvuldig worden gecontroleerd.

Als angiotensine II-antagonisten gelijktijdig met NSAIDs (te weten selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doses en niet-selectieve NSAIDs) worden toegediend, kan het bloeddrukverlagende effect worden afgezwakt. Gelijktijdig gebruik van angiotensine II-antagonisten of diuretica en NSAIDs kan leiden tot een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen en verhoging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een eerder bestaande nierfunctiestoornis. De combinatie moet met voorzichtigheid gegeven worden, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het controleren van de nierfunctie bij het begin van het gelijktijdig gebruik en periodiek daarna, moet overwogen worden.

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie die met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen worden behandeld, waaronder selectieve cyclo-oxygenase 2-remmers, kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten tot een verdere afname van de nierfunctie leiden. Deze effecten zijn meestal reversibel.

Andere stoffen die hypotensie opwekken, zoals tricyclische antidepressiva, antipsychotica, baclofeen, amifostine: gelijktijdig gebruik met deze middelen die de bloeddruk verlagen als hoofd- of bijwerking kunnen het risico op hypotensie verhogen.

Hydrochloorthiazide

Bij gelijktijdige toepassing met onderstaande middelen kunnen interacties optreden.

Alcohol, barbituraten, narcotische analgetica en antidepressiva:
Potentiëring van orthostatistische hypotensie kan optreden.

Bloedsuikerverlagende middelen (orale middelen en insuline):
De behandeling een thiazide kan van invloed zijn op de glucosetolerantie. Het kan nodig zijn de dosering van de bloedsuikerverlagende middelen aan te passen. Metformine moet voorzichtig worden toegepast vanwege de kans op melkzuurvergiftiging die wordt geïnduceerd door mogelijk functioneel nierfalen in samenhang met de hydrochloorthiazide.

Andere antihypertensiva:
Additief effect.

Colestyramine en colestipol - De absorptie van hydrochloorthiazide wordt verminderd door de aanwezigheid van harsen van het type anionenwisselaar. De absorptie van hydrochloorthiazide neemt door een enkelvoudige dosis colestyramine of colestipol met 85 % respectievelijk 43 % af.

Corticosteroiden, ACTH:
Elektrolytenuitscheiding met name hypokaliëmie.

Pressoramines (bijv. adrenaline):
Mogelijk een verminderde reactie op vasopressoren maar niet voldoende om hun toepassing al bij voorbaat uit te sluiten.

Niet-depolariserende relaxantia van de skeletmusculatuur (bijv. tubocurarine):
Mogelijk versterkte reactie op relaxantia van musculatuur.

Lithium:

Diuretica verminderen de renale klaring van lithium en vergroten het risico van lithiumvergiftiging; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van jicht (probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Aanpassing van de dosis van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn omdat hydrochloorthiazide het serum urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosis probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties van allopurinol verhogen.

Anticholinergica (zoals atropine, biperideen)

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door verlaging van de gastro-intestinale motiliteit en snelheid van de maaglediging.

Cytotoxica (zoals cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxica verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Salicylaten

In geval van hoge doses salicylaten kan hydrochloorthiazide het toxische effect van de salicylaat op het centraal zenuwstelsel versterken.

Methyldopa

Er zijn incidentele meldingen van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Ciclosporine

Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties verhogen.

Digitalis glycosiden

Door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het optreden van door digitalis veroorzaakte hartritmestoornissen in de hand werken.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en het ECG is aanbevolen wanneer losartan/hydrochloorthiaziden wordt toegediend met geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoringen van het serumkalium (b.v. digitalis glycosiden en anti-aritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder bepaalde anti-aritmica), waarbij hypokaliëmie een predisponerende factor is voor torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia-anti-aritmica (zoals kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- Klasse III-anti-aritmica (zoals amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Bepaalde antipsychotica (zoals thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, primozide, haloperidol, droperidol).
- Overige (zoals bepridil, cisapride, defemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

Calciumzouten

Thiazidediuretica kunnen het serumcalcium verhogen als gevolg van een verminderde uitscheiding. Als calciumsupplementen voorgeschreven moeten worden, moet het serumcalcium worden gecontroleerd en moet de dosis calcium op geleide daarvan worden aangepast.

Invloed op laboratoriumbepalingen

Vanwege hun effect op het calciummetabolisme kunnen thiaziden interfereren met bijschildklierfunctietesten (zie rubriek 4.4).

Carbamazepine

Risico op symptomatische hyponatriëmie. Klinische en biologische controle is vereist.

Contraststoffen met jodium

In geval van een door een diureticum veroorzaakte dehydratie bestaat er een verhoogde kans op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van het product met jodium. Patiënten moeten vóór toediening gerehydrateerd worden.

Amfotericine B (parenteraal), corticosteroïden, ACTH of laxativa die de darmlediging bevorderen

Hydrochloorthiazide kan de verstoring in de elektrolytenhuishouding versterken, met name hypokaliëmie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gebruik van Cozaar Comp wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Gebruik van Cozaar Comp is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen eenduidige epidemiologische gegevens over het risico op teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een geringe verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met Angiotensine II-receptorremmers (AIIRAs) kan er voor deze geneesmiddelenklasse een soortgelijk risico bestaan. Tenzij voortzetting van de angiotensinereceptorblokkerende therapie essentieel wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden overgezet worden naar alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik bij de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt vastgesteld, moet behandeling met Cozaar Comp direct worden stopgezet en waar nodig moet alternatieve behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan Cozaar Comp tijdens het tweede en derde trimester bij mensen fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnïe, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaken (zie ook rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Mocht er tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan Cozaar Comp hebben plaatsgevonden, wordt echo-onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder Cozaar Comp heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide kan zowel het plasmavolume als de uteroplacentale doorbloeding verminderen. Thiaziden passeren de placentabarrière en worden in navelstrengbloed aangetroffen. Ze kunnen bij de foetus de elektrolytenhuishouding verstoren en andere reacties veroorzaken die bij volwassenen zijn gezien. Na behandeling van de moeder met thiaziden zijn gevallen van trombocytopenie bij pasgeborenen en foetale of neonatale geelzucht gemeld.

Borstvoeding

Het is onbekend of losartan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten wordt losartan wel in de moedermelk uitgescheiden. Vanwege de kans op bijwerkingen voor het kind dat borstvoeding krijgt, is Cozaar Comp tijdens de borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op het vermogen om auto te rijden en machines te bedienen. Maar als men moet autorijden of machines bedienen, moet bedacht worden dat duizeligheid of slaperigheid soms tijdens bloeddrukverlagende therapie kunnen optreden, vooral na instelling van behandeling of als de dosis is verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn waar van toepassing naar systeem orgaanklasse en frequentie gegroepeerd en worden aan de hand van de volgende conventie aangeduid:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

Soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$

Zeer zelden: $\leq 1/10.000$

Niet bekend: $\leq 1/10.000$

(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In klinisch onderzoek met kaliumlosartan-hydrochloorthiazide zijn er geen voor deze combinatie specifieke bijwerkingen waargenomen. De bijwerkingen bleven beperkt tot die welke eerder met kaliumlosartan en/of hydrochloorthiazide zijn gemeld.

In gecontroleerd klinisch onderzoek naar essentiële hypertensie was duizeligheid de enige als geneesmiddelgerelateerd gemelde bijwerking die met een hogere incidentie dan placebo optrad bij 1 % of meer van de met kaliumlosartan-hydrochloorthiazide behandelde patiënten.

Naast deze effecten zijn er ook bijwerkingen gemeld sinds het product op de markt is gebracht:

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis

Onderzoeken:

Zelden: hyperkaliëmie, verhoging van ALT

Additionele bijwerkingen die zijn gezien bij één van de individuele bestanddelen van losartan/hydrochloorthiazide zijn als volgt:

Losartan

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: anemie, Henoch-Schönlein purpura, ecchymose, hemolyse

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: anafylactische reacties, angio-oedeem, urticaria

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: anorexie, jicht

Psychische stoornissen

Vaak: insomnia

Soms: angst, angststoornissen, paniekaanvallen, verwardheid, depressie, abnormaal dromen, slaapstoornissen, slapeloosheid, geheugenstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Soms: nervositeit, parasthesie, perifere neuropathie, trillen, migraine, syncope

Oogaandoeningen

Soms: wazig zien, branderige ogen, conjunctivitis, achteruitgang van gezichtsvermogen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo, tinnitus

Hartaandoeningen

Soms: hypotensie, orthostatische hypotensie, sternalgie, angina pectoris, graad II-AV blok, beroerte, myocardinfarct, palpitaties, aritmie (atriumfibrilleren, sinusbradycardie, tachycardie, ventriculaire tachycardie, ventriculair fibrilleren)

Bloedvataandoeningen

Soms: vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoest, infectie van de bovenste luchtwegen, neusverstopping, nasal congestion, sinusitis, sinusaandoening

Soms: pijn in de farynx, faryngitis, laryngitis, dyspnoe, bronchitis, epitaxe, rhinitis, respiratoire congestie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, misselijkheid, diarree, dyspepsie

Soms: constipatie, tandpijn, droge mond, winderigheid, gastritis, braken.

Lever- en galaandoeningen

Onbekend: abnormale leverfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: alopecia, dermatitis, droge huid, erytheem, hevig blozen, gevoeligheid voor licht, pruritus, uitslag, urticaria, zweten.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierkramp, rugpijn, pijn in de benen, myalgie

Soms: pijn in de armen, zwelling van de gewrichten, pijn in de knieën, schouderpijn, stijfheid, artralgie, artritis, coxalgie, fibromyalgie, zwakte van de spieren.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nycturie, toegenomen urine frequentie, urineweginfectie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: verminderd libido, impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie, vermoeidheid, pijn op de borst

Soms: oedeem in het gezicht, koorts

Onderzoeken:

Vaak: hyperkaliëmie, lichte verlaging van hematocriet en hemoglobine

Soms: lichte verhoging van serumureum en -creatine

Zeer zelden: verhoging van de leverenzymen en bilirubin.

Hydrochloorthiazide

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: agranulocytose, aplastische anemie, hemolitische anemie, leukopenie, purpura, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: anorexie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie

Psychische stoornissen:

Soms: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: cefalalgie

Oogaandoeningen:

Soms: voorbijgaand wazig zien, xanthopsie

Bloedvataandoeningen:

Soms: necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Soms: sialoadenitis, spasmen, irritatie van de buik, misselijkheid, braken, diarree, constipatie

Lever- en galaandoeningen:

Soms: icterus (intrahepatische cholestase), pancreatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: gevoeligheid voor licht, urticaria, toxische epidermale necrolyse

Skeletspier- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: glycosurie, interstitiële nefritis, dysfunctie van de nieren, nierinsufficiëntie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: koorts, duizeligheid

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van een overdosering met Cozaar Comp. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met Cozaar Comp moet worden stopgezet en de patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd.

Aanbevolen maatregelen zijn het opwekken van emesis als de inname recent is, en correctie van dehydratie, gestoorde elektrolytenhuishouding, hepatische coma en hypotensie door vastgestelde procedures.

Losartan

Er zijn beperkte gegevens over overdosering bij mensen. De meest waarschijnlijke manifestatie van een overdosering, zou hypotensie en tachycardie zijn; bradycardie kan optreden als gevolg van parasympatische (vagale) stimulatie. Mocht symptomatische hypotensie optreden, moet ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Losartan en de actieve metaboliet kunnen niet door hemodialyse worden verwijderd.

Hydrochloorthiazide

De meest voorkomende waargenomen tekenen en symptomen zijn die welke worden veroorzaakt door elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van een excessieve diurese. Als ook digitalis is toegediend kunnen hartritmestoornissen door hyperkaliëmie worden geaccentueerd.

De mate waarin hydrochloorthiazide door hemodialyse wordt verwijderd is niet vastgesteld.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinatiepreparaat met een angiotensine II-receptor (Type ATI)-antagonist en een thiazidediureticum, antihypertensiva.

ATC Code: C09DA 01

Losartan-Hydrochloorthiazide

De componenten van Cozaar Comp blijken een additief bloeddrukverlagend effect te hebben waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door de componenten afzonderlijk. Dit effect wordt toegeschreven aan de complementaire werking van beide componenten. Het diuretische effect van hydrochloorthiazide veroorzaakt een toename van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en de angiotensine-II-concentratie en een afname van het serumkalium, terwijl losartan alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II blokkeert, waaronder remming van de aldosteronsecretie. Hierdoor zou het aan hydrochloorthiazide toegeschreven kaliumverlies beperkt kunnen worden.

In het algemeen geeft losartan een geringe vermindering in het serumurinezuur. Hydrochloorthiazide veroorzaakt een matige stijging van het urinezuur; de combinatie van losartan en hydrochloorthiazide heeft de neiging om de door het diureticum geïnduceerde hyperurikemie af te zwakken.

De bloeddrukverlagende werking van Cozaar Comp houdt 24 uur aan. In klinisch onderzoek bleef de bloeddrukverlagende werking ook bij een onafgebroken behandeling van meer dan een jaar gehandhaafd. Ondanks de significante bloeddrukdaling had toediening van Cozaar Comp geen klinisch belangrijk effect op de hartfrequentie.

In klinische onderzoeken bij patiënten met ernstige hypertensie bleek na 12 weken therapie dat losartan 50 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg de dalwaarde van de diastolische bloeddruk zittend met gemiddeld tot 13,2 mmHg had verlaagd.

Cozaar Comp geeft een effectieve verlaging van de bloeddruk bij mannen en vrouwen, negroïde en niet-negroïde personen en bij jongeren (< 65 jaar) en ouderen (≥ 65 jaar) patiënten en is effectief bij alle gradaties van hypertensie.

Losartan

Losartan is een synthetische orale angiotensine II-receptor (type AT₁)-antagonist. Angiotensine II, een krachtige vaatvernauwende stof, is het primaire actieve hormoon van het renine-angiotensinesysteem en een belangrijke determinant in de pathofysiologie van hypertensie. Angiotensine II bindt zich aan de AT₁-receptor, die in vele weefsels wordt aangetroffen (bijv. vasculaire gladde spieren, de bijnieren, de nieren en het hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, waaronder vasoconstrictie en de afgifte van aldosteron. Ook stimuleert angiotensine II de proliferatie van gladde spiercellen.

Losartan blokkeert selectief de AT₁-receptor. *In vitro* en *in vivo* blokkeren losartan en de farmacologisch actieve carboxylzuurmetaboliet E-3174 alle fysiologisch relevante werkingen van angiotensine II, ongeacht de bron of de syntheseroute.

Losartan heeft geen agonistisch effect en blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionkanalen die belangrijk zijn bij de cardiovasculaire regulatie. Daarnaast geeft losartan geen remming van ACE (kininase II), het enzym dat bradykinine afbreekt. Daarom is er geen versterking van door bradykinine gemedieerde effecten.

Bij toediening van losartan neemt door het wegvallen van de negatieve terugkoppeling door angiotensine II op de renineafgifte de plasmarenineactiviteit (PRA) toe. Toename van de PRA leidt tot een verhoging van het angiotensine II in het plasma. Ondanks deze toenames blijven de bloeddrukverlagende activiteit en onderdrukking van het plasma-aldosteron gehandhaafd, wat wijst op een effectieve blokkering van de angiotensine II-receptor. Na stopzetting van losartan keerden de PRA- en angiotensine II-waarden binnen drie dagen naar de uitgangswaarden terug.

Zowel losartan als de belangrijkste actieve metaboliet heeft een veel grotere affiniteit voor de AT₁-receptor dan voor de AT₂-receptor. Op basis van gewicht is de actieve metaboliet 10 tot 40 maal actiever dan losartan.

In een onderzoek dat specifiek was opgezet om de incidentie van hoest te beoordelen bij patiënten die worden behandeld met losartan in vergelijking met patiënten die met ACE-remmers worden behandeld, was de incidentie van hoest die werd gemeld door patiënten die losartan of hydrochloorthiazide kregen ongeveer gelijk en significant lager dan bij patiënten die met een ACE-remmer werden behandeld. Daarnaast was in een algehele analyse van 16 dubbelblinde klinische studies bij 4131 patiënten de incidentie van spontaan gemelde hoest bij met losartan behandelde patiënten ongeveer gelijk (3,1 %) aan die bij patiënten die werden behandeld met placebo (2,6 %) of hydrochloorthiazide (4,1 %), terwijl de incidentie met ACE-remmers 8,8 % was.

Bij niet-diabetische hypertensiepatiënten met proteïnurie geeft toediening van kaliumlosartan een significante vermindering van de proteïnurie, fractionele excretie van albumine en IgG. Losartan handhaaft de glomerulaire filtratiesnelheid en vermindert de filtratiefraction. Over het algemeen geeft losartan een verlaging van het serumurinezuur (meestal <0,4 mg/dl), die bij chronische therapie aanhoudt.

Losartan heeft geen effect op autonome reflexen en geen aanhoudend effect op het plasma norepinefrine.

Bij patiënten met linkerventrikelfalen gaven de doses 25 mg en 50 mg losartan positieve hemodynamische en neurohormonale effecten, gekarakteriseerd door een toename van de cardiale index en afnames van de pulmonale capillaire wiggedruk, systemische vaatweerstand, gemiddelde systemische arteriële druk en hartfrequentie en een verlaging van de circulerende spiegels aldosteron en norepinefrine. Bij deze hartfalenpatiënten was het optreden van hypotensie dosisafhankelijk.

Hypertensiestudies

In gecontroleerd klinisch onderzoek gaf een eenmaaldaagse toediening van losartan aan patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie een statistisch significante vermindering van de systolische en diastolische bloeddruk. Meting van de bloeddruk 24 uur na de dosis ten opzichte van 5-6 uur na de dosis liet zien dat de bloeddruk gedurende 24 uur verlaagd werd; het natuurlijke diurnale ritme bleef behouden. Aan het einde van het doseringsinterval was de bloeddrukverlaging ongeveer 70-80 % van het effect dat 5-6 uur na de dosis werd gezien.

Stopzetting van losartan bij hypertensiepatiënten leidde niet tot een abrupte stijging van de bloeddruk (rebound). Ondanks de sterke verlaging van de bloeddruk had losartan geen klinisch significante effecten op de hartfrequentie.

Losartan is even effectief bij mannen en vrouwen, en bij jongere (<65 jaar) en oudere hypertensiepatiënten.

LIFE-studie

De Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE-studie) was een gerandomiseerd, tripelblind, met actieve stof gecontroleerd onderzoek bij 9193 hypertensiepatiënten van 55-80 jaar met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie.

Patiënten werden willekeurig toegewezen aan losartan 50 mg 1 dd of atenolol 50 mg 1 dd.

Als de streefbloeddruk (<140/90 mmHg) niet werd bereikt, werd eerst hydrochloorthiazide (12,5 mg) toegevoegd en werd dan waar nodig de dosis losartan verhoogd naar 100 mg 1dd. Andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten of bèta-blokkers werden waar nodig toegevoegd om de streefbloeddruk te bereiken.

De gemiddelde follow-upduur was 4,8 jaar.

Het primaire eindpunt was een samengestelde van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gemeten op grond van vermindering van gecombineerde incidentie van cardiovasculaire sterfte, beroerte en myocardiinfarct. In beide groepen werd de bloeddruk significant naar een vergelijkbaar niveau verlaagd. Behandeling met losartan gaf een risicoreductie van 13,0 % ($p=0,021$, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,98) versus atenolol voor patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten.

Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een vermindering in de incidentie van beroerte. Behandeling met losartan verminderde het risico op beroerte met 25 % t.o.v. atenolol ($p=0,001$, 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,63-0,89). De frequentie van cardiovasculaire sterfte en myocardiinfarct verschilde tussen de behandelingsgroepen niet significant.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig opgehelderd. Thiaziden beïnvloeden de mechanismen voor resorptie van elektrolyten in de niertubuli, met een directe verhoging van de uitscheiding van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide verlaagt het plasmavolume, verhoogt de plasmarenineactiviteit en verhoogt de afscheiding van aldosteron, wat leidt tot een sterker verlies van kalium en bicarbonaat met de urine en een verlaging van het serumkalium. De renine-aldosteronlink wordt gemedieerd door angiotensine II, daarom heeft gelijktijdige toediening van een angiotensine II-receptorantagonist een sparend effect op het kaliumverlies door thiazidediuretica. Na oraal gebruik begint de diurese binnen 2 uur met een piek na ongeveer 4 uur en deze houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan; het bloeddrukverlagende effect houdt tot 24 uur aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Losartan

Na orale toediening wordt losartan goed geabsorbeerd en ondergaat het first-passmetabolisme, waarbij een actieve carboxylzuurmetaboliet en andere inactieve metabolieten gevormd worden. De biologische beschikbaarheid van losartan is ongeveer 33 %. De gemiddelde piekconcentraties van losartan en de actieve metaboliet worden na 1 uur resp. 3-4 uur bereikt. Er was geen klinisch significant effect op het plasmaconcentratieprofiel van losartan als het geneesmiddel werd toegediend met een standaard maaltijd.

Verdeling

Losartan

Zowel losartan als de actieve metaboliet worden voor meer dan of gelijk aan 99 % aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk albumine. Het verdelingsvolume van losartan is 34 liter. Uit onderzoek bij ratten blijkt dat losartan de bloed-hersenbarrière niet of nauwelijks passeert.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide passeert de placenta maar niet de bloed-hersenbarrière en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Losartan

Ongeveer 14 % van een intraveneuze of orale dosis losartan wordt in de actieve metaboliet omgezet. Na orale en intraveneuze toediening van ¹⁴C-gelabeld losartan wordt circulerende plasmaradioactiviteit voornamelijk aan losartan en de actieve metaboliet toegeschreven. Bij ongeveer 1 % van de onderzochte mensen was de omzetting van losartan in de actieve metaboliet minimaal.

Naast de actieve metaboliet worden er ook inactieve metabolieten gevormd, waaronder twee belangrijke metabolieten die worden gevormd door hydroxylering van de butylzijketen, en een minder belangrijke metaboliet, een N-2-tertrazolglucuronide.

Eliminatie

Losartan

De plasmaklaring van losartan en zijn actieve metaboliet is ongeveer 600 ml per minuut resp. 50 ml per minuut. De renale klaring van losartan en de actieve metaboliet is ongeveer 74 ml per minuut resp. 26 ml per minuut.

Na orale toediening van losartan wordt ongeveer 4 % van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden en wordt ongeveer 6 % van de dosis als actieve metaboliet in de urine uitgescheiden. De farmacokinetiek van losartan en de actieve metaboliet is tot 200 mg lineair.

Na orale toediening nemen de plasmaconcentraties van losartan en zijn actieve metaboliet meervoudig exponentieel af met een terminale halfwaardetijd van ongeveer twee uur resp. 6-9 uur. Bij een eenmaal daagse dosering van 100 mg treedt er noch van losartan, noch van de actieve metaboliet significante accumulatie in het plasma op.

Losartan en zijn metabolieten worden zowel met de gal als met de urine uitgescheiden. Na een orale dosis van ¹⁴C-gelabeld losartan bij de mens wordt ongeveer 35 % van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 58 % in de feces.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd maar wordt snel door de nier uitgescheiden. Als de plasmaconcentraties minstens 24 uur werden gevolgd bleek de plasmahalfwaardetijd tussen 5,6 en 14,8 uur te variëren. Minstens 61 % van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden.

Eigenschappen bij patiënten

Losartan-Hydrochloorthiazide

De plasmaconcentraties losartan en actieve metaboliet die bij oudere hypertensiepatiënten zijn waargenomen, verschillen niet significant van die welke zijn waargenomen bij jongere hypertensiepatiënten.

Losartan

Na orale toediening bij patiënten met lichte tot matige, door alcohol veroorzaakte levercirrose waren de plasmaconcentraties van losartan en de actieve metaboliet respectievelijk 5 maal en 1,7 maal hoger dan die bij jonge mannelijke vrijwilligers.

Losartan en de actieve metaboliet kunnen niet door hemodialyse worden verwijderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar farmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen niet op bijzondere gevaren voor mensen. Het toxische potentieel van de combinatie van losartan/hydrochloorthiazide is in onderzoeken naar chronische toxiciteit die tot 6 maanden duurden, bij ratten en honden na orale toediening beoordeeld, en de in deze onderzoeken met de combinatie waargenomen veranderingen kwamen voornamelijk door de losartancomponent. De toediening van de combinatie losartan/hydrochloorthiazide gaf een verlaging van de parameters voor de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), verhoging van het ureum-N in het serum, verlaging van het hartgewicht (zonder histologisch correlaat) en gastro-intestinale veranderingen (mucosaleasies, ulcera's, erosies, bloedingen). Er waren geen aanwijzingen voor teratogeniteit bij ratten of konijnen die werden behandeld met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide. Bij wijfjesratten die voor en tijdens de dracht werden behandeld, werd foetale toxiciteit gezien, zoals bleek uit een geringe verhoging van het aantal boventallige ribben in de F₁-generatie. Zoals is waargenomen in onderzoeken met alleen losartan traden ongunstige foetale en neonatale effecten op, waaronder niertoxiciteit en sterfte van de foetus, als drachtige ratten behandeld werden in de late fase van de dracht en/of lactatie werden behandeld met de combinatie losartan/hydrochloorthiazide.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 110 mg/12,5 mg en Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:

Elke tablet bevat de volgende hulpstoffen:

Microkristallijne cellulose (E460)

Lactosemonohydraat

Gepregelatineerd zetmeel

Magnesiumstearaat (E572)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Hypromellose (E464)

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

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

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

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg bevat ook titaandioxide (E171), chinolinegeel aluminiumlak (E104) en carnaubawas (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg bevat ook wit kleurconcentraat (of de individuele ingrediënten van het concentraat: hydroxypropylcellulose, hypromellose en titaandioxide), en carnaubawas (E903), titaandioxide (E171).

Cozaar Comp 100 mg/25 mg bevat ook titaandioxide (E171), chinolinegeel aluminiumlak (E104) en carnaubawas (E903).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

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

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:
2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de gesloten oorspronkelijke verpakking. Bewaar de blister in het doosje en houd de fles goed gesloten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC doordrukstripverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 of 280 tabletten. HDPE flessen van 100 tabletten.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC doordrukstripverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 tabletten. HDPE flessen van 100 tabletten.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg: PVC/PE/PVDC doordrukstripverpakkingen met een laag aluminiumfolie in verpakkingen van 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 280 tabletten. HDPE flessen van 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

<{DD maand JJJJ}>

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

<{DD maand JJJJ}>

c

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 50 mg/ 12,5 mg mg filmomhulde tabletten

Losartan en hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat watervrije lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, of 280 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bewaar de blister in het doosje.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

<[nationaal te implementeren]>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister voor Cozaar Comp 50 mg/ 12,5 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 50 mg/ 12,5 mg

Losartan en hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten HDPE flesje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 50 mg/ 12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan en hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat watervrije lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in het oorspronkelijke flesje. Houd het flesje goed gesloten.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

<[nationaal te implementeren]>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten HDPE Flesje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan en hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESSTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 50 mg kaliumlosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat watervrije lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in het oorspronkelijke flesje. Houd het flesje goed gesloten.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAR EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

<[nationaal te implementeren]>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

N/A

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan en hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat watervrije lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, of 280 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen .

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bewaar de blister in het doosje

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAA M EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

<[nationaal te implementeren]>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking voor Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Losartan en hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten HDPE flesje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan en hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat watervrije lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in het oorspronkelijke flesje. Houd het flesje goed gesloten.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

<[nationaal te implementeren]>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten HDPE flesje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Losartan en hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat watervrije lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM IN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in het oorspronkelijke flesje. Houd het flesje goed gesloten.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

<[nationaal te implementeren]>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

N/A

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doosje voor Cozaar Comp 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten blister****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cozaar Comp 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Losartan en hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat watervrije lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM IN INHOUD

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, of 280 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking. Bewaar de blister in het doosje.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

<[nationaal te implementeren]>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVEPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister Cozaar Comp 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Losartan en hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doosje voor Cozaar Comp 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten HDPE flesje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Losartan en hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat watervrije lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in het oorspronkelijke flesje. Houd het flesje goed gesloten.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

<[nationaal te implementeren]>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<[nationaal te implementeren]>

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket Cozaar Comp 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten HDPE flesje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cozaar Comp 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Losartan en hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 100 mg kaliumlosartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat watervrije lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM IN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in het oorspronkelijke flesje. Houd het flesje goed gesloten.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

<[nationaal te implementeren]>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

N/A

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

COZAAR COMP filmomhulde tabletten Kaliumlosartan en hydrochloorthiazide

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter

1. Wat is Cozaar Comp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Cozaar Comp inneemt
3. Hoe wordt Cozaar Comp ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Cozaar Comp
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS COZAAR COMP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Cozaar Comp is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist (losartan) en een diureticum (hydrochloorthiazide).

Cozaar Comp is aangewezen voor de behandeling van essentiële hypertensie (hoge bloeddruk).

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U COZAAR COMP INNEEMT

Gebruik Cozaar Comp niet:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor losartan, hydrochloorthiazide of voor een van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor andere van de sulfonamiden afgeleide middelen (bijv. andere thiaziden, bepaalde antibacteriële middelen zoals cotrimoxazol); als u dat niet zeker weet, overleg dan met uw arts)
- als u zwanger bent, denkt te zijn of zwanger wil worden (zie ook 'Zwangerschap en borstvoeding')
- als u borstvoeding geeft
- als uw lever erg slecht werkt
- als uw nieren erg slecht werken of geen urine produceren
- als de concentratie kalium of natrium in uw bloed laag is of de concentratie calcium in uw bloed hoog is en dit niet met behandeling kan worden gecorrigeerd
- als u jicht heeft.

Wees extra voorzichtig met Cozaar comp

- als u ooit zwelling van het gezicht, de lippen, keel en/of tong heeft gehad.
- als u diuretica (plaspillen) gebruikt

- als u een zoutarm dieet volgt
- als u last heeft of heeft gehad van ernstig braken en/of diarree
- als u hartfalen heeft
- als de bloedvaten naar uw nieren vernauwd zijn (nierarteriestenose) of als u maar één werkende nier heeft, of als u pas een niertransplantatie heeft ondergaan
- als uw slagaders vernauwd zijn (arteriosclerose) of als u angina pectoris heeft (pijn op de borst door een slechte hartfunctie)
- als uw hartkleppen niet goed functioneren (aorta- of mitralisklepstenose) of als u hypertrofische cardiomyopathie heeft (ziekte waarbij de hartspier dikker wordt)
- als u suikerziekte heeft
- als u jicht heeft
- als u een allergische aandoening, astma of een aandoening met pijn in de gewrichten, uitslag en koorts (systemische lupus erythematoses) heeft of heeft gehad
- als u veel calcium of weinig kalium in het bloed heeft of als u een kaliumarm dieet volgt
- als u verdoofd moet worden (ook bij de tandarts) of voordat u een operatie ondergaat, of als de bijnierschors bij u onderzocht gaat worden, moet u de arts of een medewerker zeggen dat u tabletten met kaliumlosartan en hydrochloorthiazide gebruikt.
- als u aan primair hyperaldosteronisme lijdt (een syndroom met een hogere afgifte van het hormoon aldosteron door de bijnier, als gevolg van een afwijking in de klier).

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, ook geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Diuretica zoals het hydrochloorthiazide in Cozaar Comp kunnen de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Middelen met lithium mogen niet samen met Cozaar Comp worden gebruikt zonder zorgvuldige controle door uw arts. Het kan nodig zijn dat er speciale voorzorgsmaatregelen (bijv. bloedonderzoeken) worden genomen als u de volgende middelen gebruikt: kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium of kaliumsparende medicijnen, andere diuretica ("plaspillen"), bepaalde laxerende middelen, medicijnen voor de behandeling van jicht, medicijnen tegen hartritmestoornissen of diabetes (tabletten of insuline). Het is ook belangrijk dat uw arts weet of u andere middelen gebruikt om uw bloeddruk te verlagen, corticosteroïden (hormoonmiddelen van de bijnierschors), medicijnen voor de behandeling van kanker, pijnstillers, middelen tegen schimmelinfecties, of tegen reuma, harsen tegen een hoog cholesterol, zoals cholestyramine, middelen die uw spieren ontspannen, slaaptabletten, zeer sterke pijnstillers zoals morfine, pressoramines, zoals adrenaline of andere middelen uit dezelfde groep; bloedsuikerverlagende middelen (tabletten voor diabetes of insulines).

Als er bij u contrastvloeistoffen met jodium gebruikt gaan worden, zeg uw arts dan ook dat u Cozaar Comp gebruikt.

Gebruik van Cozaar Comp met voedsel en drank

Aangeraden wordt bij gebruik van deze tabletten geen alcohol te drinken. Alcohol en Cozaar Comp tabletten kunnen elkaars effect versterken. Grote hoeveelheden zout in de voeding kunnen het effect van Cozaar Comp tabletten tegenwerken. Cozaar Comp tabletten kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Cozaar Comp niet tijdens de eerste 12 weken van de zwangerschap gebruiken, en u moet Cozaar Comp helemaal niet gebruiken na de dertiende week omdat gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk schadelijk voor de baby kan zijn. Als u tijdens gebruik van Cozaar Comp zwanger wordt, moet u dat uw arts direct zeggen. Vóór een geplande zwangerschap moet u worden overgezet naar een geschikte andere behandeling. U moet geen Cozaar Comp gebruiken als u borstvoeding geeft. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Gebruik bij kinderen en jongeren

Er is geen ervaring met gebruik van Cozaar Comp bij kinderen. Daarom moet Cozaar Comp niet aan kinderen worden gegeven.

Gebruik bij ouderen

Cozaar Comp werkt bij ouderen even goed als bij jonge volwassenen en wordt even goed verdragen. De meeste oudere patiënten hebben dezelfde dosis nodig als jongere patiënten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u begint met de behandeling met dit geneesmiddel moet u geen taken verrichten die speciale aandacht nodig kunnen hebben (bijv. autorijden of gevaarlijke machines bedienen) totdat u weet hoe u het geneesmiddel verdraagt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Cozaar Comp

Cozaar Comp bevat lactose. Als uw arts u gezegd heeft dat u bepaalde suikers niet verdraagt, overleg dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. HOE WORDT COZAAR COMP INGENOMEN

Volg bij het innemen van Cozaar Comp nauwgezet het advies van uw arts. Uw arts zal besluiten welke dosis Cozaar Comp goed is voor u, afhankelijk van uw aandoening en of u andere geneesmiddelen gebruikt. Het is belangrijk dat u Cozaar Comp blijft gebruiken voor zolang als uw arts dat voorschrijft voor een constante verlaging van uw bloeddruk.

Hoge bloeddruk

De gebruikelijke dosis Cozaar Comp voor de meeste patiënten met hoge bloeddruk is één tablet Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg per dag om de bloeddruk 24 uur lang te verlagen. Dit kan worden verhoogd met tabletten losartan/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten per dag of veranderd naar één tablet met losartan/hydrochloorthiazide 100 mg/25 mg filmomhulde tablet per dag (hogere sterkte). De maximale dosis is twee tabletten losartan/hydrochloorthiazide 50 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten of één tablet losartan/hydrochloorthiazide 100 mg/25 mg filmomhulde tablet per dag.

Wat u moet doen als u meer van Cozaar Comp heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem bij een overdosis direct contact op met uw arts of ga naar het ziekenhuis, zodat u snel onder medische behandeling gesteld kunt worden. Een overdosering kan een plotselinge verlaging van de bloeddruk, hartkloppingen, langzame hartslag, veranderingen in de samenstelling van het bloed en vochtverlies veroorzaken.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Cozaar Comp in te nemen

Probeer Cozaar Comp elke dag volgens voorschrift in te nemen. Maar neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga gewoon door met uw gewone schema.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Cozaar Comp tabletten bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Als u een van de volgende verschijnselen krijgt, stop dan met het gebruik van Cozaar Comp tabletten en raadpleeg direct uw arts of ga na de eerste hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

een ernstige allergische reactie (uitslag, jeuk, zwelling van gezicht, lippen, mond of keel mogelijk met moeilijk slikken of ademen).

Dit is een ernstige maar zeldzame bijwerking die optreedt bij meer dan 1 op de 10.000 patiënten maar minder dan 1 op de 1000 patiënten. Het kan zijn dat u spoedeisende medische zorg nodig heeft of moet worden opgenomen in het ziekenhuis.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Soms (minder dan 1 op de 10 maar meer dan 1 op de 100 personen):

- Hoest, bovenste luchtweginfectie, neusverstopping, voorhoofdsholteontsteking, aandoening van de voorhoofdsholtes,
- Diarree, buikpijn, misselijkheid, verstopping,
- Spierpijn of -kramp, pijn in de benen of rug,
- Slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid,
- Zwakte, vermoeidheid, pijn op de borst,
- Verhoogde concentratie kalium (mogelijk met hartritmestoornissen), minder hemoglobine.

Soms (minder dan 1 op de 100 maar meer dan 1 op de 1000 personen):

- Anemie, rode of bruinachtige vlekken op de huid (soms vooral op de voeten, benen, armen en billen, met pijn in gewrichten, zwelling van de handen en voeten en maagpijn), blauwe plekken, minder witte bloedcellen, problemen met de bloedstolling en blauwe plekken,
- Minder eetlust, meer urinezuur in het bloed of jicht, een hoger bloedsuiker, gestoorde elektrolytenhuishouding,
- Angst, nervositeit, paniek (terugkerende paniekaanvallen), verwarring, neerslachtigheid, abnormaal dromen, slaapstoornissen, slaperigheid, slecht geheugen,
- Prikkend gevoel of soortgelijke gewaarwordingen, pijn in armen of benen, trillen, migraine, flauwvallen,
- Wazig zien, branden of prikken in de ogen, bindvliesontsteking aan het oog (conjunctivitis), slechter zien, dingen geel zien,
- Rinkelende, zoemende, harde of klikkende geluiden in de oren,
- Lage bloeddruk, soms in samenhang met verandering van houding (licht gevoel in het hoofd of zwakte als u opstaat), angina (pijn op de borst), afwijkende hartslag, cerebrovasculair accident (TIA of mini-beroerte), hartaanval, hartkloppingen
- Ontsteking van bloedvaten, vaak in samenhang met huiduitslag of blauwe plekken,
- Keelpijn, kortademigheid, bronchitis, longontsteking, water achter de longen (met moeilijk ademen), bloedneus, loopneus, verstopte neus,
- Verstopping, winderigheid, maag van streek, maagkramp, braken, droge mond, ontsteking van een speekselklier, tandpijn,

- Geelzucht (geel worden van ogen en huid), ontsteking van de alvleesklier,
- Netelroos, jeuk, ontsteking van de huid, uitslag, roodheid van de huid, gevoeligheid voor licht, droge huid, rode huid, zweten, haarverlies,
- Pijn in de armen, schouders, heupen, knieën of andere gewrichten, gezwollen gewrichten, stijfheid, zwakke spieren,
- Vaak plassen, ook 's nachts, abnormale nierfunctie waaronder ontsteking van de nieren, urineweginfectie, suiker in de urine,
- Minder zin in seks, impotentie,
- Zwelling van het gezicht, koorts.

Zelden (bij minder dan 1 op de 1000 maar meer dan 1 op de 10.000 personen)

- Hepatitis (ontsteking van de lever), afwijkende resultaten van leverfunctietesten.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U COZAAR COMP

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Cozaar Comp niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaar Cozaar Comp in de oorspronkelijke verpakking.

Flesje goed gesloten houden.

Bewaar de blisterverpakking in de buitenverpakking. Open de doordrukverpakking niet tot u klaar bent om het geneesmiddel in te nemen.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Cozaar Comp

De werkzame stoffen zijn kaliumlosartan en hydrochloorthiazide.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg bevat 50 mg (kalium)losartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide als de werkzame bestanddelen.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg bevat 100 mg (kalium)losartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide als de werkzame bestanddelen.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg bevat 100 mg (kalium)losartan en 25 mg hydrochloorthiazide als de werkzame bestanddelen.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg en Cozaar Comp 100 mg/25 mg bevatten de volgende onwerkzame stoffen: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, gepregelatineerd zetmeel, magnesiumstearaat, hydroxypropylcellulose, hypromellose.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg bevat 4,24 mg (0,0108 mEq) kalium. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg en Cozaar Comp 100 mg/25 mg bevatten 8,48 mg (0,216 mEq) kalium.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg en Cozaar Comp 100 mg/25 mg bevatten ook: titaandioxide (E171), chinolinegeel aluminiumlak (E104) en carnaubawas (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg bevat ook: witkleurconcentraat [of de volgende afzonderlijke bestanddelen van het concentraat: hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464) en, titaandioxide (E171)] en carnaubawas (E903).

Hoe ziet Cozaar Comp er uit en de inhoud van de verpakking

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg wordt geleverd als filmomhulde tabletten met of zonder breukgleuf.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg wordt geleverd als filmomhulde tabletten zonder breukgleuf.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg wordt geleverd als filmomhulde tabletten zonder breukgleuf.

Cozaar Comp wordt geleverd in de volgende verpakkingsgrootten

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met aluminiumfoliesluiting in verpakkingen van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 of 280 tabletten. HDPE flesjes met 100 tabletten.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met aluminiumfoliesluiting in verpakkingen van 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 tabletten. HDPE flesjes met 100 tabletten.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg: PVC/PE/PVDC doordrukverpakkingen met aluminiumfoliesluiting in verpakkingen van 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 of 280 tabletten. HDPE flesjes met 100 tabletten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten op de markt gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen Fabrikant

<[nationaal te implementeren]>

<[nationaal te implementeren]>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

België	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
België	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
België	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG
België	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG
Bulgarije	Hyzaar
Cyprus	FORTZAAR
Cyprus	HYZAAR
Denemarken	Cozaar Comp.
Denemarken	Cozaar Comp. Forte
Denemarken	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg
Denemarken	Fortzaar

Duitsland	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Duitsland	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Duitsland	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Duitsland	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten
Duitsland	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten
Duitsland	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten
Estland	HYZAAR
Estland	FORTZAAR
Finland	Cozaar Comp
Finland	Cozaar Comp Forte
Frankrijk	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets
Frankrijk	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets
Frankrijk	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Frankrijk	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Frankrijk	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets
Griekenland	HYZAAR
Griekenland	HYZAAR 100/25
Hongarije	Hyzaar 50/12.5 mg
Hongarije	Hyzaar Forte 50/12,5 mg
Ierland	'Cozaar' Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets
Ierland	Cozaar Comp 100mg/25mg film-coated tablets
IJsland	COZAAR-COMP 50/12.5MG
IJsland	COZAAR-COMP Forte
IJsland	COZAAR-COMP 100/12.5MG
Italië	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg comprime rivestite con film
Italië	HIZAAR 100 mg + 25 mg comprime rivestite con film
Italië	FORZAAR 100 mg + 25 mg comprime rivestite con film
Italië	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg comprime rivestite con film
Italië	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg comprime rivestite con film
Italië	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg comprime rivestite con film
Italië	LOSAZID 100 mg + 25 mg comprime rivestite con film
Letland	HYZAAR 50 mg/12,5 mg
Letland	Fortzaar 100 mg/25 mg
Litouwen	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Litouwen	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Luxemburg	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Luxemburg	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Luxemburg	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Luxemburg	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg
Malta	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar Comp"

Malta	100/25 mg pilloli miksija b'rita "Cozaar Comp"
Nederland	100/12,5 mg pilloli miksija b'rita Cozaar Plus 100/12,5
Nederland	Fortzaar 100/25
Nederland	Hyzaar 50/12,5
Noorwegen	Cozaar Comp
Noorwegen	Cozaar Comp Forte
Oostenrijk	Cosaar Plus – Filmtabletten
Oostenrijk	Fortzaar-Filmtabletten
Polen	HYZAAR
Polen	HYZAAR FORTE
Portugal	COZAAR Plus
Portugal	FORTZAAR
Portugal	SIAARA
Portugal	LORTAAN Plus
Portugal	Losartan + Hydrochlorothiazide Frosst
Roemenië	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate
Roemenië	FORTZAAR® 100/25 mg, comprimate filmate
Slovenië	HYZAAR
Slovenië	FORTZAAR
Spanje	Cozaar Plus
Spanje	Fortzaar"
Verenigd Koninkrijk	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS
Verenigd Koninkrijk	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS"
Verenigd Koninkrijk	COZAAR-Comp
Zweden	100 mg/12.5 mg Film-coated tablets
Zweden	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Zweden	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Zweden	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in <{maand JJJJ}>