

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) TITULAR(ES) DA(S)
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Austria	Cosaar Plus - Filmdabletten	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Austria	Fortzaar- Filmdabletten	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels Belgium	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels Belgium	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Bulgária	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Hyzaar	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	FORTZAAR	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	HYZAAR	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar Comp.	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar Comp. Forte	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Fortzaar	100 mg losartan de potássio – 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estonia	HYZAAR	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estonia	FORTZAAR	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Fortzaar 100 mg/25 mg film- coated tablets	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Hyzaar 100 mg/25 mg film- coated tablets	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film- coated tablets	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film- coated tablets	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Germany	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Germany	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D- 85530 Haar, Germany	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	HYZAAR	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	HYZAAR 100/25	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film- coated tablets	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, United Kingdom	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film- coated tablets	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	HIZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg comprese rivestite con film	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rome, Italy	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rome, Italy	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV- 1013, Riga, Latvia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Letónia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, United Kingdom	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksiija b'rita	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, United Kingdom	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, United Kingdom	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar Plus 100/12,5	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Fortzaar 100/25	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Holanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Hyzaar 50/12,5	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	HYZAAR	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	HYZAAR FORTE	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR Plus	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR Plus	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	FORTZAAR	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Heptafarma- Companhia Farmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	SIAARA	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR - Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN Plus	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR - Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN Plus	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Frosst Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinte da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d'Arcos, Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Roménia	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, România	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimato filmate	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Roménia	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, România	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate filmate	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	FORTZAAR	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar Plus	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Fortzaar	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	COZAAR-COMP 50/12.5MG	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	COZAAR-COMP Forte	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

Noruega	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp	50 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp	100 mg losartan de potássio - 12,5 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan de potássio - 25 mg hidroclorotiazida	Comprimido revestido por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE COZAAR COMP. E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O Cozaar Comp. e o Cozaar Comp Forte (losartan/hidroclorotiazida) foram incluídos na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização dos medicamentos (e denominações associadas) acima mencionados, a Dinamarca notificou o Secretariado do CHMP/EMEA de um procedimento oficial de consulta previsto no artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional e assim harmonizar os RCM divergentes em toda a UE.

O losartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II (Ang-II) activo oralmente que actua sobre o subtipo de receptor AT1, bloqueando assim o efeito da Ang-II na cascata do sistema renina-angiotensina (RAS). A hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético tiazídico também utilizado como agente anti-hipertensivo. A acção diurética da HCTZ reduz o volume do plasma, com o consequente aumento da actividade da renina plasmática, aumento da secreção de aldosterona, aumento de K⁺ urinário e perda de HCO₃⁻, e diminuição de K⁺ plasmático.

As principais áreas de dissonância dos Resumos das Características do Medicamento existentes eram a secção 4.1 Indicações terapêuticas, a secção 4.3 Contra-indicações e a secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização.

Indicações terapêuticas (RCM secção 4.1)

- Tratamento da hipertensão essencial em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com a monoterapia de hidroclorotiazida ou losartan

A eficácia e a segurança estão estabelecidas para a indicação “tratamento da hipertensão essencial em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com a monoterapia de hidroclorotiazida ou losartan”. Desta forma, o CHMP considerou que esta indicação é aceitável.

- Como primeiro passo no tratamento de doentes com hipertensão moderada a grave e de doentes com Hipertrofia Ventricular Esquerda elevada ou muito elevada

O CHMP concluiu que a indicação para a terapia inicial da hipertensão com uma combinação de dose fixa (CDF) não tem uma relação de benefício-risco positiva e, por conseguinte, não é aceitável.

Os dados disponíveis não demonstram que uma terapia de primeira linha com a CDF tenha vantagens relativamente a uma abordagem progressiva com a indicação aprovada. Não se verificou uma diferença relevante ao nível do número de doentes com hipertensão grave que apresentaram um efeito relevante de redução da tensão arterial, durante as primeiras 4 semanas. Mais de 50% dos doentes que, em 4 semanas, atingiram a tensão arterial desejada com a CDF não necessitavam de uma combinação. A longo prazo, estes doentes (9,4%) teriam sido submetidos a uma dose excessiva com uma CDF. Quando comparado a apenas 8,2% dos doentes que conseguem atingir a tensão arterial desejada um pouco mais rapidamente, comparativamente com uma abordagem progressiva, a relação de benefício-risco é negativa tanto em doentes com hipertensão grave, como em doentes com hipertensão ligeira a moderada.

Dado o titular da AIM não ter apresentado dados que demonstrem uma população bem definida que beneficiaria com a CDF em termos de resultados cardiovasculares, a relação de benefício-risco da indicação na primeira linha pôde ser avaliada e a indicação não foi autorizada pelo CHMP.

- Redução do risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular em doentes hipertensos com

hipertrofia ventricular esquerda.

Durante o procedimento de consulta, o titular da AIM propôs a alteração da indicação, com a substituição de “morbilidade e mortalidade cardiovascular” por “acidente vascular cerebral”. O estudo LIFE foi avaliado no passado e esta avaliação conduziu ao registo da indicação mais detalhada, i.e. a redução de morbilidade e mortalidade cardiovascular (medida pela incidência combinada de morte CV, acidente vascular cerebral e EM), em vez de apenas acidente vascular cerebral. Esta é a indicação actualmente proposta pelo requerente e foi registada em 15 Estados-Membros da UE. A razão para esta indicação mais alargada baseia-se no facto de que o estudo LIFE não foi um estudo controlado com placebo, estudando apenas o efeito sobre acidentes vasculares cerebrais em comparação com um placebo, mas sim um estudo controlado com outras substâncias activas, que comparou um tratamento anti-hipertensor com base em losartan com um tratamento com base em atenolol, tendo sido utilizado um parâmetro de avaliação final primário composto com base em morte CV, AVC e EM. Este parâmetro de avaliação final pode ser considerado como representativo de morbilidade e mortalidade CV e traduziu-se nesta indicação em muitos medicamentos que foram discutidos em sede do CHMP (p. ex. estatinas).

Na altura em que o estudo foi realizado, o bloqueio beta isolado ou em associação com diuréticos tinha demonstrado reduzir as taxas de muitos eventos CV em 15 a 45%. No estudo LIFE, detectou-se um benefício adicional da estratégia baseada em losartan em relação ao acidente vascular cerebral, sendo os efeitos semelhantes em relação a EM e a mortalidade CV, indicando que o efeito benéfico demonstrado do bloqueio beta sobre a morbilidade e a mortalidade CV em geral se encontrava também presente no caso do losartan.

Desde essa altura, o efeito benéfico do atenolol em relação à morbilidade e à mortalidade CV foi posto em causa. Uma revisão recente no BMJ demonstra que, especificamente, o efeito de prevenção do atenolol relativamente a acidentes vasculares cerebrais é inferior ao de outros medicamentos anti-hipertensivos; RR de 1,26 (IC95%: 1,15 a 1,38). Como consequência da redução do risco de 25% observada com o losartan em comparação com o atenolol, o efeito protector do losartan sobre o acidente vascular cerebral é de nível equivalente ao de outros anti-hipertensivos.

Desta forma, enquanto a indicação proposta para a monoterapia de losartan foi considerada passível de aprovação depois de um voto maioritário pelo plenário do CHMP e é sustentada pela seguinte redacção: “redução do risco de acidente vascular cerebral em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG”, aplicam-se as seguintes considerações à CDF:

O CHMP mostrou preocupação com a falta de evidência que suporte que cada uma das duas substâncias presentes no Cozaar Comp (losartan e HCTZ) tenha uma contribuição documentada para a indicação reivindicada, conforme exigido pela *NdO relativa a produtos de combinação de dose fixa*. No grupo do losartan, 44% dos doentes receberam HCTZ, no grupo do atenolol receberam 38% dos doentes. O titular da AIM não forneceu dados que demonstrem que os doentes que receberam HCTZ tiveram um benefício clínico face às metas clínicas, em comparação com os doentes que não receberam HCTZ. Foi solicitado ao titular da AIM que fornecesse dados sobre a segurança e a eficácia nestes subgrupos de doentes (Losartan, Atenolol, Losartan + HCTZ, Atenolol + HCTZ) de modo a obter uma visão mais abrangente da contribuição da HCTZ para a relação geral de benefício-risco. Uma indicação de prevenção apenas para a HCTZ, baseada nos dados LIFE, não foi considerada passível de aprovação.

Deste modo, o CHMP considerou que a relação benefício-risco para a indicação Redução do risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular (ou risco de acidente vascular cerebral) em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda é negativa, não sendo esta indicação aceitável para a CDF.

Secção 4.3 Contra-indicações

O CHMP considerou que as seguintes contra-indicações devem ser incluídas no RCM de todos os EM: insuficiência renal grave; perturbações electrolíticas como a hiponatremia, a hipocaliemia e a hipercalcemia; hiperuricemia; gravidez e aleitamento; deficiência de lactose Lapp; insuficiência

hepática; doença de Addison. Dado o grupo de partilha de informações de pediatria ainda não ter concluído o seu trabalho, só pode ser implementada uma solução definitiva no que respeita aos estudos em crianças e adolescentes depois do procedimento ter sido concluído.

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

O CHMP considerou que as seguintes advertências devem ser incluídas no RCM de todos os EM: hemodiálise; doentes de raça negra; doença valvular obstrutiva; cirurgia/anestesia. Dado o grupo de colaboração de pediatria ainda não ter concluído o seu trabalho, só pode ser implementada uma solução definitiva no que respeita aos estudos em crianças e adolescentes depois do procedimento ter sido concluído.

Gravidez e Aleitamento

O CHMP considerou que o texto relativo à gravidez e ao aleitamento no RCM (secções 4.3, 4.4 e 4.6) deve ser alterado de modo a incluir os resultados do relatório do PhVWP sobre os inibidores da ACE e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (AIIRA) e as recomendações de utilização durante o primeiro trimestre da gravidez (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007). A gravidez e o aleitamento devem ser contra-indicados e a redacção apropriada deve ser incluída nas secções 4.3, 4.4 e 4.6 do RCM e nas secções relevantes do Folheto Informativo.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- os Resumos das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos Titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,
- o CHMP concluiu que a Autorização de Introdução no Mercado pode ser harmonizada na seguinte indicação:

- Tratamento da hipertensão em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com hidroclorotiazida ou losartan.

- O CHMP concluiu que os dados não sustentam as indicações seguintes, devendo estas ser removidas da autorização de introdução no mercado:

- Como primeiro passo no tratamento de doentes com hipertensão moderada a grave e de doentes com risco cardiovascular elevado ou muito elevado.
- Redução da morbilidade e da mortalidade cardiovascular (ou risco de acidente vascular cerebral) em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.

- A gravidez e o aleitamento devem ser contra-indicados e a redacção apropriada deve ser incluída nas secções 4.3, 4.4 e 4.6 do RCM e nas secções relevantes do Folheto Informativo.

O CHMP recomendou a alteração da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Cozaar Comp. e denominações associadas (*vide* Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Cozaar Comp e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Cozaar Comp e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

[A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Cada comprimido contém 50 mg de losartan (como sal de potássio) e 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) como substâncias activas.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Cada comprimido contém 100 mg de losartan (como sal de potássio) e 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) como substâncias activas.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Cada comprimido contém 100 mg de losartan (como sal de potássio) e 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) como substâncias activas.

Excipientes:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Cada comprimido contém 63,13 mg de lactose.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Cada comprimido contém 88,40 mg de lactose.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Cada comprimido contém 126,26 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Comprimidos revestidos por película ovais, de cor amarela, com a gravação 717 numa face e lisos ou ranhurados na outra. A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Comprimidos revestidos por película ovais, de cor branca, com a gravação 745 numa face e lisos ou ranhurados na outra.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Comprimidos revestidos por película ovais, de cor amarelo claro, com a gravação 747 numa face e lisos ou ranhurados na outra.

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cozaar Comp é indicado para o tratamento da hipertensão essencial em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada com losartan ou hidroclorotiazida isoladamente

4.2 Posologia e modo de administração

Cozaar Comp pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores.

Cozaar comp deve ser tomado com um copo cheio de água.

Cozaar Comp pode ser administrado com ou sem alimentos.

Hipertensão

Losartan e hidroclorotiazida não deve ser utilizado como terapêutica inicial e sim em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada com losartan de potássio ou hidroclorotiazida isoladamente.

É recomendada a titulação da dose com os componentes individuais (losartan e hidroclorotiazida).

Quando clinicamente apropriado, pode ser considerada uma alteração directa da monoterapia para a associação fixa em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada.

A dose de manutenção habitual de Cozaar Comp é de um comprimido de Cozaar Comp de 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg), uma vez por dia. Para os doentes que não respondem de forma adequada ao Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, a posologia pode ser aumentada para um comprimido de Cozaar Comp 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg), uma vez por dia. A dose máxima é de um comprimido de Cozaar Comp 100 mg/25 mg uma vez por dia. Geralmente, o efeito anti-hipertensor é alcançado em 3 a 4 semanas após o início da terapêutica. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) está disponível para os doentes titulados a 100 mg de Cozaar Comp que necessitam um controlo adicional da pressão arterial.

Utilização em doentes com compromisso renal e doentes em hemodiálise:

Não são necessários ajustes posológicos iniciais em doentes com compromisso renal moderado (i.e. depuração da creatinina 30-50 ml/min). Os comprimidos de losartan e hidroclorotiazida não são recomendados em doentes em hemodiálise. Os comprimidos de losartan/HCTZ não devem ser utilizados em doentes com compromisso renal grave (i.e. depuração da creatinina <30 ml/min) (ver secção 4.3).

Utilização em doentes com depleção do volume intravascular:

A depleção de volume e/ou de sódio deve ser corrigida antes da administração dos comprimidos de losartan/HCTZ.

Utilização em doentes com compromisso hepático:

Os comprimidos de losartan/HCTZ são contra-indicados em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Utilização nos idosos

Geralmente não é necessário um ajuste posológico para os idosos.

Utilização em crianças e adolescentes (< 18 anos):

Não existe experiência em crianças e adolescentes. Consequentemente, losartan/hidroclorotiazida não deve ser administrado a crianças e adolescentes.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao losartan, às substâncias derivadas da sulfonamida (como a hidroclorotiazida) ou a qualquer dos excipientes.
- Hipocalcémia ou hipercalcémia resistentes à terapêutica
- Compromisso hepático grave; Colestase e distúrbios de obstrução biliar
- Hiponatremia refractária
- Hiperuricémia/gota sintomática
- Segundo e terceiro trimestre de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Aleitamento (ver secção 4.6)
- Compromisso renal grave (i.e., depuração da creatinina <30 ml/min)
- Anúria

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Losartan

Angioedema

Doentes com história de angioedema (inchaço da face, lábios, garganta, e/ou língua) devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Hipotensão e depleção do volume intravascular:

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, nos doentes com depleção de volume e/ou de sódio por terapêutica diurética intensa, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômitos. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração dos comprimidos de Cozaar Comp (ver secções 4.2 e 4.3).

Desequilíbrio electrolítico:

Nos doentes com compromisso renal, com ou sem diabetes, são frequentes os desequilíbrios electrolíticos, que devem ser tratados. Consequentemente, as concentrações plasmáticas de potássio e os valores de depuração da creatinina devem ser cuidadosamente monitorizados; especialmente os doentes com insuficiência cardíaca e com uma depuração da creatinina entre 30-50 ml/min. Não é recomendada a utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal contendo potássio com losartan/hidroclorotiazida (ver secção 4.5).

Compromisso da função hepática

Cozaar Comp deve ser usado com precaução em doentes com história de compromisso hepático ligeiro a moderado, com base nos dados farmacocinéticos que demonstraram concentrações plasmáticas de losartan significativamente aumentadas em doentes com cirrose. Não há experiência terapêutica com losartan em doentes com compromisso hepático grave. Assim, Cozaar Comp é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromisso da função renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificadas alterações na função renal, incluindo insuficiência renal (especialmente, em doentes cuja função renal está dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona tais como os doentes com insuficiência cardíaca grave ou disfunção renal pré-existente). Tal como acontece com os outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram também notificados aumentos da uremia e a creatinemia em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único. Estas alterações da função renal podem ser reversíveis após interrupção da terapêutica. Losartan deve ser usado com precaução em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único.

Transplante renal

Não há experiência em doentes com transplante renal recente.

Hiperaldosteronismo primário

De modo geral, os doentes com aldosteronismo primário não respondem aos fármacos anti-hipertensores que actuam através do sistema renina-angiotensina. Logo, não é recomendada a utilização dos comprimidos de Cozaar Comp.

Doença coronária e doença vascular cerebral:

Tal como acontece com qualquer medicamento anti-hipertensor, uma excessiva diminuição da pressão arterial em doentes com doença isquémica cardiovascular e vascular cerebral, pode resultar em enfarte do miocárdio ou AVC.

Insuficiência cardíaca:

Em doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem compromisso renal, existe – tal como com outros medicamentos que actuam no sistema renina-angiotensina – um risco de hipotensão arterial e compromisso renal (frequentemente agudo).

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como acontece com outros vasodilatadores, recomenda-se precaução especial em doentes com estenose aórtica ou mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Diferenças étnicas

Tal como observado com os inibidores da enzima conversora da angiotensina, o losartan e os outros antagonistas da angiotensina, aparentemente, são menos eficazes em reduzir a pressão arterial na raça negra do que nas outras raças. Isto deve-se possivelmente, à maior prevalência de situações de renina baixa na população hipertensa negra.

Gravidez

Cozaar Comp não deve ser iniciado durante a gravidez. A não ser que a continuação da terapêutica com losartan/HCTZ seja considerada essencial, as doentes a planejar engravidar devem ser transferidas para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com Cozaar Comp deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hidroclorotiazida

Hipotensão e desequilíbrio hidro-electrolítico

Tal como acontece com todas as terapêuticas anti-hipertensoras, pode ocorrer uma hipotensão sintomática em alguns doentes. Os doentes devem ser observados para detecção de sinais clínicos de desequilíbrio hidro-electrolítico, por ex., depleção do volume, hiponatremia, alcalose hipoclorémica, hipomagnesémia, ou hipocaliémia, os quais podem ocorrer durante episódios intercorrentes de vômitos ou diarreia. Dever-se-á realizar uma avaliação periódica dos electrolitos séricos, a intervalos apropriados, nestes doentes. Pode ocorrer hiponatremia por diluição em doentes com edemas durante o tempo quente.

Efeitos metabólicos ou endócrinos

A terapêutica com tiazidas pode diminuir a tolerância à glucose. Poderá ser necessário ajustar a posologia dos medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina (ver secção 4.5). Durante a terapêutica com tiazidas, pode haver manifestação de uma diabetes mellitus latente.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária do cálcio e podem causar elevações ligeiras e intermitentes do cálcio sérico. Uma acentuada hipercalcémia pode evidenciar um hiperparatireoidismo não diagnosticado. Deve suspender-se a administração de tiazidas antes de se efectuarem testes da função paratiroideia.

Os medicamentos diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de colesterol e de triglicéridos no sangue.

A terapêutica tiazídica pode precipitar, em alguns doentes, hiperuricémia e/ou crises de gota. Uma vez que o losartan diminui o ácido úrico, em combinação com a hidroclorotiazida atenua a hiperuricemia induzida pelo diurético.

Compromisso da função hepática

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que podem causar colestase intra-hepática e porque alterações menores ao equilíbrio hidro-electrolítico podem precipitar coma hepático. Cozaar Comp é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3 e 5.2).

Outros

Os doentes medicados com tiazidas, com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, podem apresentar reacções de hipersensibilidade. Notificaram-se casos de exacerbação ou de activação de lúpus eritematoso sistémico com o uso das tiazidas.

Excipiente

Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento (ver secção 6.1).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Losartan

Houve notificações de que a rifampicina e o fluconazol reduzem os níveis de metabolito activo. As consequências clínicas destas interacções não foram avaliadas.

Tal como outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou os seus efeitos, a utilização concomitante de fármacos poupadores de potássio (por ex. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, podem conduzir a aumentos do potássio sérico. A co-medicação não é aconselhada.

Tal como outros medicamentos que afectam a excreção do sódio, a excreção do lítio pode ser reduzida. Logo, os níveis de lítio devem ser cuidadosamente monitorizados se os sais de lítio forem co-administrados com os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (i.e., inibidores selectivos da COX – 2, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias) e AINEs não selectivos, pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. A administração concomitante de antagonistas da angiotensina II ou diuréticos e de AINEs, pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo a possibilidade de falência renal aguda e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com disfunção renal pré-existente. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser hidratados de modo adequado e deve considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente a partir daí.

Em alguns doentes com compromisso da função renal em tratamento com fármacos anti-inflamatórios não esteróides, incluindo os inibidores selectivos da ciclo-oxigenase-2, a co-administração de antagonistas dos receptores da angiotensina pode causar uma deterioração da função renal adicional. Habitualmente, estes efeitos são reversíveis.

Outras substâncias que induzem hipotensão como os antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina: A utilização concomitante com estes fármacos que baixam a pressão arterial como efeito principal ou secundário, pode aumentar o risco de hipotensão.

Hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes fármacos podem interferir com os medicamentos diuréticos tiazídicos:

Álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos:

Potenciação da hipotensão ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina):

O tratamento com uma tiazida pode influenciar a tolerância à glucose. Pode ser necessário um ajuste posológico do medicamento antidiabético. A metformina deve ser usada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível falência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

Outros medicamentos anti-hipertensores

Efeito aditivo.

Colestiramina e resinas de colestipol:

A absorção da hidroclorotiazida é prejudicada pela presença de resinas permutadoras de aniões. Mesmo em doses únicas, tanto colestiramina como resinas de colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem a sua absorção a partir do tracto gastrointestinal até 85% e 43%, respectivamente.

Corticosteróides, ACTH

Depleção electrolítica intensificada, especialmente hipocaliémia.

Aminas vasopressoras (por ex., adrenalina):

Possível diminuição de resposta às aminas vasopressoras, não sendo, no entanto, suficiente para suspender o seu uso.

Relaxantes do músculo esquelético, não despolarizantes (por ex., tubocurarina):

Possível aumento da resposta ao relaxante muscular.

Lítio

Os medicamentos diuréticos reduzem a depuração renal do lítio e acrescentam um elevado risco de toxicidade por lítio, não é recomendado o uso simultâneo.

Medicamentos utilizados no tratamento da gota (probenecida, sulfinpirazona e alopurinol)

Pode ser necessário um ajustamento posológico dos medicamentos uricosúricos, uma vez que a hidroclorotiazida pode aumentar o nível sérico de ácido úrico. Pode ser necessário um aumento posológico da probenecida ou da sulfinpirazona. A co-administração de uma tiazida pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

Medicamentos anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno)

Aumento da biodisponibilidade dos diuréticos derivados das tiazidas devido a diminuição da motilidade gastrointestinal e da velocidade de esvaziamento do estômago.

Medicamentos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato)

As tiazidas podem reduzir a excreção renal dos medicamentos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

Salicilatos

Em caso de elevadas doses de salicilatos, a hidroclorotiazida pode aumentar o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central.

Metildopa

Houve notificações isoladas de anemia hemolítica com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

Ciclosporina

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricémia e de complicações relacionadas com gota.

Glicosídeos digitálicos

A hipocaliémia ou a hipomagnesémia induzida pelas tiazidas pode favorecer o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.

Medicamentos afectados pelos distúrbios no potássio sérico

É recomendada a monitorização periódica do potássio sérico e ECG quando losartan/hidroclorotiazida é administrado com medicamentos afectados pelos distúrbios no potássio sérico (ex., glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos) e com os seguintes medicamentos (incluindo alguns antiarrítmicos) indutores de torsades de pointes (taquicardia ventricular), sendo que a hipocaliémia constitui um factor predisponente para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos da classe Ia (ex., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos da classe III (ex., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Alguns antipsicóticos (ex., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoroperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Outros (ex. bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenatida, vincamida IV).

Sais de cálcio

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de cálcio sérico devido a diminuição da excreção. Se os suplementos de cálcio tiverem de ser prescritos, os níveis de cálcio devem ser monitorizados e a posologia do cálcio deve ser ajustada em conformidade.

Interações com as Análises Laboratoriais

Devido aos seus efeitos no metabolismo do cálcio, as tiazidas podem interferir nos testes à função paratiroideia (ver secção 4.4).

Carbamazepina

Risco de hiponatrémia sintomática. É necessária monitorização clínica e biológica.

Meios de contraste com iodo

Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe um risco aumentado de falência renal aguda, especialmente com doses elevadas do produto com iodo.

Os doentes devem ser re-hidratados antes da administração.

Anfotericina B (parentérica), corticosteróides, ACTH ou laxantes estimulantes

A hidroclorotiazida pode intensificar o desequilíbrio electrolítico, em particular a hipocaliémia.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não se recomenda a utilização de Cozaar Comp durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de Cozaar Comp é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.3 e 4.4)

Após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez, a evidência epidemiológica relativamente ao risco de teratogenicidade não foi conclusiva. No entanto, não pode ser excluído um pequeno aumento do risco. Embora não existam dados epidemiológicos controlados do risco com Inibidores dos Receptores da Angiotensina II (IRAI), podem existir riscos similares para esta classe de medicamentos. A não ser que a continuação da terapêutica com antagonistas do receptor da angiotensina II seja considerada essencial, as doentes a planear engravidar devem ser transferidas para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com Cozaar Comp deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa. A exposição à terapêutica com Cozaar Comp durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoâmnios, hipoplasia do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (ver também 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

Se ocorrer exposição ao Cozaar Comp a partir do segundo trimestre de gravidez é recomendada a verificação por ultrasons da função renal e da caixa craniana.

As crianças cujas mães tomaram Cozaar Comp devem ser cuidadosamente observadas relativamente a hipotensão (ver também as secções 4.3 e 4.4).

A hidroclorotiazida pode reduzir quer o volume plasmático quer o fluxo sanguíneo uteroplacentário. As tiazidas atravessam a barreira placentária e são detectáveis no sangue do cordão. Podem causar distúrbios electrolíticos fetais e possivelmente outras reacções que foram observadas em adultos. Foram notificados casos de trombocitopenia em recém – nascidos e icterícia fetal ou neonatal após o tratamento das mães com tiazidas.

Aleitamento

Não se sabe se losartan é excretado no leite humano. No entanto, o losartan é excretado no leite de ratos fêmea lactantes. As tiazidas são excretadas no leite materno e podem inibir a lactação. Devido ao risco potencial de reacções adversas no lactente, Cozaar Comp é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, na condução ou utilização de máquinas, deve ter-se em conta que com a terapêutica anti-hipertensora podem ocorrer ocasionalmente, tonturas ou sonolência, especialmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os acontecimentos adversos abaixo são classificados por classes de sistemas de órgãos e frequência, de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes:	$\geq 1/10$
Frequentes:	$\geq 1/100, < 1/10$
Pouco frequentes:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raros:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Muito raros:	$\leq 1/10.000$
Desconhecidos:	$\leq 1/10.000$

(não podem ser estimados a partir da informação disponível)

Nos ensaios clínicos efectuados com losartan de potássio e hidroclorotiazida, não se observaram acontecimentos adversos específicos a esta associação medicamentosa. Os acontecimentos adversos limitaram-se aos anteriormente descritos com o sal losartan de potássio e/ou hidroclorotiazida.

Nos ensaios clínicos controlados para hipertensão essencial, as tonturas foram a única experiência adversa notificada como relacionada com o fármaco, que ocorreu com uma incidência superior à do placebo em mais de 1 % dos doentes tratados com losartan e hidroclorotiazida.

Para além destes efeitos, foram notificadas as seguintes reacções adversas após a introdução do medicamento no mercado:

Afecções hepatobiliares

Raras: Hepatite

Exames complementares de diagnóstico

Raras: Hipercalemiemia, aumento da ALT

A seguir apresentam-se outros acontecimentos adversos que foram observados com um dos componentes individualmente, podendo constituir acontecimentos adversos potenciais do losartan potássio/hidroclorotiazida:

Losartan

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: Anemia, púrpura de Henoch-Schönlein, equimoses, hemólise

Doenças do sistema imunitário

Raros: Reacções anafilácticas, angioedema, urticária

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Anorexia, gota

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Insónia

Pouco frequentes: Ansiedade, distúrbio da ansiedade, síndrome do pânico, confusão, depressão, sonhos anómalos, perturbações do sono, sonolência, perda de memória

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleia, tonturas

Pouco frequentes: Nervosismo, parestesias, neuropatia periférica, tremores, enxaqueca, síncope

Afecções oculares

Pouco frequentes: Visão desfocada, ardor/picada nos olhos, conjuntivite, diminuição da acuidade visual

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: Vertigens, acufenos

Cardiopatias

Pouco frequentes: Hipotensão, hipotensão ortostática, esternalgia, angina de peito, bloqueio AV de grau II, acontecimento vascular cerebral, enfarte do miocárdio, palpitações, arritmias (fibrilhação auricular, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular)

Vasculopatias

Pouco frequentes: Vasculite

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Tosse, infecção respiratória superior, congestão nasal, sinusite, alterações nos seios nasais

Pouco frequentes: Mal-estar na faringe, faringite, laringite, dispneia, bronquite, epistaxis, rinite, congestão respiratória

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, náuseas, diarreia, dispepsia

Pouco frequentes: Obstipação, dor dentária, xerostomia, flatulência, gastrite, vômitos

Afecções hepatobiliares

Desconhecidas: Anomalias da função hepática

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Alopecia, dermatite, pele seca, eritema, rubor, fotossensibilidade, prurido, exantema, urticária, sudação

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Câibra muscular, dor nas costas, dor nas pernas, mialgia

Pouco frequentes: Dor nos braços, tumefacção das articulações, dor nos joelhos, dor musculoesquelética, dor no ombro, rigidez, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, fraqueza muscular

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: Noctúria, micção frequente, infecção do tracto urinário

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: Diminuição da libido, impotência

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Astenia, fadiga, dor no peito

Pouco frequentes: Edema facial, febre

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Hipercalemiemia, diminuição ligeira do hematócrito e da hemoglobina

Pouco frequentes: Aumento ligeiro dos níveis séricos de ureia e creatinina

Muito raros, Aumento das enzimas hepáticas e da bilirrubina

Hidroclorotiazida

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: Agranulocitose, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Raras: Reacção anafiláctica

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Anorexia, hiperglicémia, hiperuricémia, hipocaliémia, hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: Insónia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefalalgia

Afecções oculares

Pouco frequentes: Visão desfocada transitória, xantopsia

Vasculopatias

Pouco frequentes: Angiite necrosante (vasculite, vasculite cutânea)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: Dificuldade respiratória, incluindo pneumonia e edema pulmonar

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: Sialoadenite, espasmos, irritação estomacal, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação

Afecções Hepatobiliares

Pouco frequente: Icterícia (colestática intra-hepática), pancreatite

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Fotossensibilidade, urticária, necrólise epidérmica tóxica

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: Cãibras musculares

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: Glicosúria, nefrite intersticial, disfunção renal, falência renal

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: Febre, tonturas

4.9 Sobredosagem

Não há informação específica disponível sobre o tratamento da sobredosagem com Cozaar Comp. O tratamento é sintomático e de apoio. A terapêutica com Cozaar Comp deve ser interrompida e o doente observado cuidadosamente. As medidas sugeridas incluem indução do vômito, caso a ingestão tenha sido recente, e correcção da desidratação, do desequilíbrio electrolítico, do coma hepático e da hipotensão através dos procedimentos estabelecidos.

Losartan

As informações disponíveis sobre sobredosagem no ser humano são limitadas. As manifestações mais prováveis de sobredosagem são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer bradicardia devido a estimulação do parassimpático (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, deve ser instituído tratamento de suporte.

Nem losartan nem o seu metabolito activo podem ser removidos por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

Os sinais e sintomas mais comuns observados são os causados por depleção electrolítica (hipocaliémia, hipoclorémia, hiponatremia) e desidratação resultantes de diurese excessiva. Se também tiverem sido administrados digitálicos, a hipocaliémia pode acentuar arritmias cardíacas.

Ainda não está estabelecido até que ponto a hidroclorotiazida é removível por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Associação contendo um antagonista dos receptores (tipo AT₁) da angiotensina II e um diurético tiazídico, Anti-hipertensor
Código ATC: C09DA01

Losartan - Hidroclorotiazida

Demonstrou-se que os componentes de Cozaar Comp têm um efeito aditivo na redução da pressão arterial, que diminui em maior grau com esta associação do que com cada um dos componentes per si. Pensa-se que este efeito é resultado das acções complementares de ambos os componentes. Além disso, como resultado do seu efeito diurético, a hidroclorotiazida aumenta a actividade plasmática da renina e a secreção da aldosterona, diminui o potássio sérico e aumenta os níveis de angiotensina II. A administração de losartan bloqueia todas as acções fisiologicamente relevantes da angiotensina II e, através da inibição da aldosterona, tende a atenuar a perda de potássio associada ao diurético.

Foi demonstrado que losartan tem um efeito uricosúrico ligeiro e transitório. A hidroclorotiazida causa aumentos modestos no ácido úrico; a associação destas duas substâncias tende a atenuar a hiperuricemia induzida pelo diurético.

O efeito anti-hipertensor de Cozaar Comp mantém-se durante 24 horas. Nos estudos clínicos com uma duração de, pelo menos, 1 ano, o efeito anti-hipertensor manteve-se com a continuação da terapêutica. Apesar da descida significativa na pressão arterial, a administração de Cozaar Comp não teve qualquer efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. Nos ensaios clínicos, após 12 semanas de tratamento com 50 mg de losartan/12,5 mg de hidroclorotiazida, a pressão diastólica sentada, em vale, reduziu, em média, até 13,2 mmHg.

Cozaar Comp é eficaz na redução da pressão arterial em ambos os sexos, na raça negra e não negra, e tanto nos doentes mais novos (<65 anos) como nos idosos (≥65 anos), e é eficaz em todos os graus de hipertensão.

Losartan

Losartan é um antagonista do receptor (tipo AT₁) da angiotensina II, produzido por via sintética, para administração oral. A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é a principal hormona activa do sistema renina/angiotensina e importante na determinação da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT₁, que se encontra em vários tecidos (por exemplo, no músculo liso vascular, na glândula supra-renal, nos rins e no coração), e provoca várias acções biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e libertação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação celular no músculo liso.

Losartan bloqueia selectivamente o receptor AT₁. Tanto losartan como o seu metabolito ácido-carboxílico farmacologicamente activo E-3174 bloqueiam, *in vitro* e *in vivo*, todas as acções fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da origem ou da via de síntese. Losartan não tem um efeito agonista nem bloqueia outros receptores hormonais ou canais de iões importantes na regulação cardiovascular. Além disso, losartan não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, não há aumento dos efeitos indesejáveis mediados pela bradicinina.

Durante a administração de losartan, a supressão da resposta negativa da angiotensina II na secreção da renina conduz a uma actividade acrescida desta última no plasma. Estes aumentos de actividade da renina plasmática conduzem a aumentos de angiotensina II no plasma. Apesar destes acréscimos, a actividade anti-hipertensora e a supressão da concentração plasmática de aldosterona mantêm-se, indicando um bloqueio eficaz ao receptor da angiotensina II. Após a interrupção do losartan, os valores da actividade da renina plasmática e angiotensina II baixam em 3 dias para os valores iniciais.

Tanto losartan como o seu principal metabolito activo têm uma afinidade muito maior para o receptor AT₁ do que para o receptor AT₂. O metabolito activo é 10 a 40 vezes mais activo que o losartan numa relação de peso por peso.

Num estudo concebido especialmente para avaliar a incidência de tosse nos doentes tratados com losartan em comparação com doentes tratados com inibidores ECA, a incidência de tosse notificada pelos doentes a tomar losartan ou hidroclorotiazida foi semelhante e significativamente inferior à dos doentes tratados com inibidor ECA. Adicionalmente, numa análise global de 16 ensaios clínicos em dupla ocultação efectuados em 4131 doentes, a incidência da notificação espontânea de tosse em doentes tratados com losartan foi semelhante (3,1 %) à dos doentes tratados com placebo (2,6 %) ou com hidroclorotiazida (4,1 %), enquanto que a incidência com inibidores ECA foi de 8,8 %.

A administração de losartan de potássio a doentes hipertensos não diabéticos com proteinúria reduz significativamente a proteinúria, a excreção fraccionada de albumina e da IgG. Losartan mantém a taxa de filtração glomerular e reduz a fracção de filtração. Losartan, geralmente, causa uma descida no ácido úrico sérico (normalmente <0,4 mg/dl), que se manteve no tratamento crónico.

O losartan não tem qualquer efeito nos reflexos autónomos nem qualquer efeito mantido na norepinefrina plasmática.

Em doentes com insuficiência ventricular esquerda, doses de losartan de 25 mg e 50 mg produziram efeitos hemodinâmicos e neurohormonais positivos caracterizados por um aumento do índice cardíaco, por diminuições da pressão de encravamento ou pressão capilar pulmonar, da resistência vascular sistémica, da pressão arterial média sistémica e do ritmo cardíaco e uma redução nos níveis circulatórios da aldosterona e da noradrenalina, respectivamente. A ocorrência de hipotensão estava relacionada com a dose nos doentes com insuficiência cardíaca.

Estudos de Hipertensão

Nos estudos clínicos controlados, a administração de losartan uma vez por dia, a doentes com hipertensão essencial ligeira a moderada, produziu reduções estatisticamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica. A medição da pressão arterial 24 horas após administração em relação a 5-6 horas após administração demonstrou a redução da pressão arterial para além de 24 horas; foi mantido o ritmo diurno natural. A redução da pressão arterial, no final do intervalo das tomas, foi de aproximadamente 70-80 % do efeito observado 5-6 horas após administração.

A interrupção de losartan em doentes hipertensos não resultou numa subida abrupta da pressão arterial. Apesar da descida significativa de pressão arterial, o losartan não teve qualquer efeito clinicamente importante na frequência cardíaca.

O losartan é igualmente eficaz nos homens e nas mulheres, em doentes hipertensos novos (<65 anos) e idosos (>65 anos).

Estudo LIFE

O “Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)” foi um estudo de distribuição aleatória, em tripla ocultação, com controlo activo, realizado em 9193 doentes hipertensos, com idades entre 55 e 80 anos, com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de losartan, uma vez por dia ou 50 mg de atenolol, uma vez por dia. Se a pressão arterial alvo (<140/90 mmHg) não fosse alcançada era, primeiro, adicionada hidroclorotiazida (12,5 mg) e, se necessário, a dose de losartan ou atenolol era então aumentada para 100 mg uma vez por dia. Outros anti-hipertensores excluindo inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II e beta-bloqueadores, foram adicionados quando necessário para atingir a pressão arterial alvo.

A duração média de acompanhamento foi de 4,8 anos.

O parâmetro de avaliação final primário foi o composto pela morbilidade e mortalidade cardiovascular avaliada pela redução na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente

vascular cerebral, e enfarte do miocárdio. A pressão arterial foi significativamente diminuída para valores idênticos nos dois grupos. O tratamento com losartan, em comparação com o atenolol, resultou numa diminuição do risco de 13,0 % ($p=0,021$, 95 % intervalo de confiança de 0,77-0,98) para doentes que atingiram o parâmetro de avaliação final primário composto. Este resultado foi sobretudo atribuível à redução da incidência de acidente vascular cerebral. O tratamento com losartan diminuiu o risco de acidente vascular cerebral em cerca de 25 % relativamente ao atenolol ($p=0,001$ 95% intervalo de confiança 0,63-0,89). As taxas de morte cardiovascular e enfarte do miocárdio não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo do efeito antihipertensor dos diuréticos tiazídicos não é totalmente conhecido. As tiazidas interferem com os mecanismos tubulares renais de reabsorção dos electrólitos, aumentando directamente a excreção de sódio e de cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A acção diurética directa da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a actividade plasmática da renina e aumenta a secreção da aldosterona, com aumentos consequentes no potássio urinário, perda de bicarbonato e diminuição do potássio sérico. A ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II, por isso, a co-administração de um antagonista dos receptores da angiotensina II tende a reverter a perda de potássio associada aos diuréticos tiazídicos.

O início da acção diurética, após administração oral, ocorre ao fim de 2 horas, a acção máxima em 4 horas e dura entre 6 e 12 horas e permanece até às 24 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Losartan

Após administração oral, losartan é bem absorvido, e sofre um metabolismo de primeira passagem, formando um metabolito carboxílico activo e outros metabolitos inactivos. A biodisponibilidade sistémica dos comprimidos de losartan é de aproximadamente 33 %. Os picos médios das concentrações de losartan e do seu metabolito activo são alcançados em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Não se verificou qualquer efeito clinicamente importante no perfil da concentração plasmática de losartan, quando este foi administrado com uma refeição padronizada.

Distribuição

Losartan

Tanto losartan como o seu metabolito activo estão ≥ 99 % ligados às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O volume de distribuição de losartan é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que losartan atravessa pouco ou nada a barreira hemato-encefálica.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hemato-encefálica e é excretada no leite materno.

Biotransformação

Losartan

Cerca de 14 % de uma dose de losartan administrada oral ou intravenosamente são convertidos no seu metabolito activo. Após a administração oral e intravenosa de losartan de potássio marcado em ^{14}C , a radioactividade plasmática circulante é atribuída principalmente ao losartan e ao seu metabolito activo. Foi observada uma conversão mínima do losartan no seu metabolito activo em cerca de um por cento dos indivíduos estudados.

Para além deste último, formam-se metabolitos inactivos, incluindo dois metabolitos importantes formados por hidroxilação da cadeia colateral butilo, e um metabolito menor, glucuronido N-2 tetrazole.

Eliminação

Losartan

A depuração plasmática de losartan e do seu metabolito activo é, respectivamente, cerca de 600 ml/min. e de 50 ml/min. A depuração renal de losartan e do seu metabolito é de cerca de 74 ml/min e de 26 ml/min, respectivamente. Quando losartan é administrado oralmente, cerca de 4 % da dose é excretada sem alteração na urina e cerca de 6 %, na urina, sob a forma do metabolito activo. As farmacocinéticas de losartan e do seu metabolito activo são lineares com as doses orais de losartan de potássio até 200 mg.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo declinam polixponencialmente com uma semi-vida terminal de cerca de 2 horas e de 6-9 horas, respectivamente. Durante o tratamento com 100 mg, uma vez por dia, nem losartan nem o seu metabolito activo se acumulam significativamente no plasma.

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação de losartan e dos seus metabolitos. Após uma dose oral de losartan marcado em ^{14}C , administrada ao homem, cerca de 35% da radioactividade é recuperada na urina e 58% nas fezes.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é rapidamente eliminada pelos rins. A semi-vida plasmática da hidroclorotiazida pode variar entre 5,6 e 14,8 horas, quando os níveis plasmáticos podem ser seguidos durante pelo menos 24 horas. Pelo menos 61 % da dose oral é eliminada inalterada em 24 horas.

Características nos Doentes

Losartan-Hidroclorotiazida

As concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo e a absorção de hidroclorotiazida nos hipertensos idosos não são significativamente diferentes das verificadas nos hipertensos jovens.

Losartan

Após administração oral, em doentes com cirrose hepática alcoólica ligeira a moderada, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo foram, respectivamente, 5 e 1,7 vezes maiores do que as observadas nos voluntários jovens do sexo masculino.

Nem losartan nem o metabolito activo podem ser removidos por hemodiálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia geral, genotoxicidade e potencial carcinogénico. O potencial tóxico da associação de losartan/hidroclorotiazida foi avaliado em estudos de toxicidade crónica durante um período até 6 meses, após administração oral em ratos e cães, e as alterações observadas nestes estudos com a associação, foram principalmente causados pelo losartan. A administração da associação de losartan/hidroclorotiazida induziu uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), um aumento da ureia-N sérica, uma diminuição no

peso do coração (sem correlação histológica) e alterações gastrointestinais (lesões, úlceras, erosão e hemorragias da membrana mucosa). Não houve evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos tratados com a associação de losartan/hidroclorotiazida. Foi observada toxicidade fetal em ratos, tal como evidenciado por um ligeiro aumento de costelas supranumerárias na geração F₁, quando as fêmeas foram tratadas antes e durante a gestação. Tal como observado em estudos com losartan isoladamente, ocorreram reacções adversas fetais e neonatais, incluindo toxicidade renal e morte fetal, quando ratos fêmeas prenhes foram tratados com a associação de losartan/hidroclorotiazida durante a fase tardia da gestação e/ou aleitamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg e Cozaar Comp 100 mg/25 mg:
Cada comprimido contém os seguintes excipientes:

celulose microcristalina (E460),
lactose monohidratada,
amido de milho pré-gelatinizado,
estearato de magnésio (E572),
hidroxipropilcelulose (E463),
hipromelose (E464).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg contém 4,24 mg (0,108 mEq) de potássio.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg contém 8,48 mg (0,216 mEq) de potássio.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg contém 8,48 mg (0,216 mEq) de potássio.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg e Cozaar Comp 100 mg/25 mg contém também dióxido de titânio (E171), laca aluminada de amarelo de quinoleína (E104) e cera de carnaúba (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg contém também: concentrado de cor branca (ou os componentes individuais do concentrado: hidroxipropilcelulose, hipromelose e dióxido de titânio) e cera de carnaúba. Cera de carnaúba (E903), dióxido de titânio

Cozaar Comp 100 mg/25 mg contém também dióxido de titânio (E171), laca aluminada de amarelo de quinoleína (E104) e cera de carnaúba (E903).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

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

3 anos

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem. Manter o blister dentro da embalagem exterior e manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28,30, 50, 56, 84, 98 ou 280 comprimidos. Frascos de HDPE com 100 comprimidos.

Cozaar Comp 100 mg/12.5 mg – Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 9 ou 280 comprimidos. Frascos de HDPE com 100 comprimidos.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, or 280 tablets. Frascos de HDPE com 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{DD/MM/AAAA} {DD mês AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimidos por película em blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan e hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de losartan de potássio e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o blister na embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister para o Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Losartan e hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimidos por película em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan e hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de losartan de potássio e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o frasco bem fechado

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo do frasco para o Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimidos por película em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan e hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de losartan de potássio e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimidos por película em blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan e hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o blister na embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister para o Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Losartan e hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimidos por película em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan e hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Rótulo do frasco para o Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimidos por película em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan e hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimidos por película em blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Losartan e hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem. Manter o blister dentro da embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister para o Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Losartan e hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimidos por película em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Losartan e hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior para o Cozaar Comp e 100 mg/25 mg comprimidos por película em frasco de HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Losartan e hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Lactose monohidratada. Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

NA

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

COZAAR COMP **Comprimidos revestidos por película** **losartan de potássio e hidroclorotiazida**

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou o seu farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Cozaar Comp e para que é utilizado
2. Antes de tomar Cozaar Comp
3. Como tomar Cozaar Comp
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Cozaar Comp
6. Outras informações

1. O QUE É COZAAR COMP E PARA QUE É UTILIZADO

Cozaar Comp é uma associação de um antagonista dos receptores da angiotensina II (losartan) e de um diurético (hidroclorotiazida).

Cozaar Comp é indicado no tratamento da hipertensão essencial (pressão arterial elevada).

2. ANTES DE TOMAR COZAAR COMP

Não tome Cozaar Comp

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao losartan, hidroclorotiazida ou a qualquer outro componente deste medicamento
- se tem alergia (hipersensibilidade) a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (ex. outras tiazidas, alguns fármacos antibacterianos (como o co-trimoxazol, pergunte ao seu médico no caso de ter dúvidas)
- se está grávida, pensa que está grávida ou está a planear engravidar (ver também Gravidez e aleitamento);
- se está a amamentar
- se tem compromisso grave da função hepática
- se tem compromisso grave da função renal ou se os seus rins não estão a produzir urina.
- se tem níveis baixos de potássio, de sódio ou níveis elevados de cálcio que não podem ser corrigidos com tratamento
- se sofre de gota

Tome especial cuidado com Cozaar Comp

- se já sofreu de inchaço na face, lábios, garganta ou língua
- se toma diuréticos (comprimidos para urinar)

- se está a fazer dieta de restrição de sal
- se tem ou teve vômitos e/ou diarreia graves
- se tem insuficiência cardíaca
- se tem estreitamento das artérias que chegam aos rins (estenose arterial renal) ou tem apenas um rim em funcionamento, ou se foi recentemente submetido a transplante renal
- se tem estreitamento das artérias (aterosclorose), angina de peito (dor no peito devido a mau funcionamento do coração)
- se tem "estenose das válvulas aórtica e mitral" (estreitamento das válvulas do coração) ou "cardiomiopatia hipertrófica" (uma doença que causa espessamento do músculo cardíaco)
- se é diabético(a)
- se teve gota
- se tem ou teve um problema alérgico, asma ou uma doença que causa dor nas articulações, erupções cutâneas e febre (lúpus eritematoso sistémico)
- se tem níveis elevados de cálcio ou níveis baixos de potássio ou se está a fazer dieta pobre em potássio
- se precisa de uma anestesia (mesmo no dentista) ou antes de uma cirurgia, ou se vai fazer análises para avaliação da função da paratiróide, tem de informar o seu médico ou os profissionais de saúde envolvidos que está a tomar comprimidos de Losartan de potássio e Hidroclorotiazida
- se sofre de hiperaldosteronismo primário (uma síndrome associada ao aumento da secreção da hormona aldosterona pela glândula suprarrenal, causada por uma anomalia da glândula).

Tomar com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Os medicamentos diuréticos como a hidroclorotiazida existente no Cozaar Comp podem interagir com outros medicamentos. As preparações que contêm lítio não devem ser tomadas com Cozaar Comp sem uma cuidadosa supervisão do seu médico. Podem ser necessárias medidas de precaução especiais (ex. análises ao sangue) se tomar suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou medicamentos poupadores de potássio, outros diuréticos (comprimidos para urinar), alguns laxantes, medicamentos para o tratamento da gota, medicamentos para controlar o batimento cardíaco ou para a diabetes (medicamentos orais ou insulinas). Também é importante que o seu médico saiba se está a tomar outros medicamentos para reduzir a sua pressão arterial, esteróides, medicamentos para tratar o cancro, analgésicos, medicamentos para o tratamento de infeções fúngicas, ou medicamentos para a artrite, resinas usadas para o colesterol elevado como a colestiramina, medicamentos relaxantes musculares, comprimidos para dormir; medicamentos opióides como a morfina, "aminas vasopressoras" como a adrenalina ou outros medicamentos do mesmo grupo; (medicamentos orais para a diabetes ou insulinas).

Se estiver planeada a aplicação de um meio de contraste com iodo, informe também o seu médico que toma Cozaar Comp.

Tomar Cozaar Comp com alimentos e bebidas

Não deve beber álcool enquanto toma estes medicamentos: -o álcool e o Cozaar Comp podem aumentar o efeito um do outro.

O sal da dieta em quantidades excessivas pode contrariar o efeito dos comprimidos de Cozaar Comp. Cozaar Comp pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Não deve tomar Cozaar Comp nas primeiras 12 semanas de gravidez e não pode mesmo tomar losartan após a 13ª semana, uma vez que, a sua utilização durante a gravidez pode ter efeitos nocivos para o bebé. Se engravidar durante o tratamento com Cozaar Comp fale com o seu médico imediatamente. Uma mudança para um tratamento alternativo adequado deve ser realizada

anteriormente a uma gravidez planeada. Não pode tomar Cozaar Comp se estiver a amamentar. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Utilização em crianças e adolescentes

Não existe experiência da utilização de Cozaar Comp em crianças. Por isso, Cozaar Comp não deve ser dado a crianças.

Utilização em idosos

Cozaar Comp actua igualmente bem e é igualmente bem tolerado pela maioria dos doentes adultos idosos e mais jovens. A maioria dos doentes com mais idade necessita da mesma dose que os doentes mais novos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ao começar o tratamento com este medicamento, não deve realizar tarefas que possam requerer especial atenção (por exemplo, conduzir um automóvel ou operar máquinas perigosas) até que perceba como tolera este medicamento.

Informações importantes sobre alguns componentes de Cozaar Comp

Cozaar Comp contém lactose. Se o médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR COZAAR COMP

Tomar Cozaar Comp sempre de acordo com as indicações do médico. O seu médico decidirá qual a dose adequada de Cozaar Comp dependendo do seu problema e de outros medicamentos que estiver a tomar. É importante que continue a tomar Cozaar Comp durante o tempo que o seu médico considerar necessário, a fim de manter o controlo da sua pressão arterial.

Pressão Arterial Elevada

A dose habitual de Cozaar Comp para a maioria dos doentes com pressão arterial elevada é de 1 comprimido de Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg por dia para controlar a pressão arterial durante um período 24 horas. Esta dose pode ser aumentada para 2 comprimidos, uma vez por dia, de Losartan/Hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg Comprimidos revestidos por película, ou alterada para 1 comprimido, uma vez por dia, de Losartan/Hidroclorotiazida 100 mg/25 mg Comprimidos revestidos por película (uma dose mais forte). A dose diária máxima é de 2 comprimidos por dia de Losartan/Hidroclorotiazida 50 mg/12,5 mg Comprimidos revestidos por película ou de 1 comprimido por dia de Losartan/Hidroclorotiazida 100 mg/25 mg Comprimidos revestidos por película.

Se tomar mais Cozaar Comp do que deveria

No caso de uma dose excessiva deve contactar o seu médico imediatamente para que lhe seja prestada assistência médica imediata. A dose excessiva pode causar uma diminuição da pressão arterial, palpitações, pulso fraco, alterações na composição do sangue e desidratação.

Caso se tenha esquecido de tomar Cozaar Comp

Tente tomar Cozaar Comp como receitado pelo seu médico. No entanto, se se esquecer de uma dose, não tome uma dose extra. Retome o esquema habitual.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Cozaar Comp comprimidos pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos, pare de tomar Cozaar Comp comprimidos e informe imediatamente o seu médico ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo:

Uma reacção alérgica grave (erupção, comichão, inchaço da face, lábios, boca ou garganta, que pode causar dificuldade a engolir ou a respirar).

Este é um efeito secundário grave mas raro, que afecta mais de 1 em 10.000 doentes, mas menos de 1 em 1.000 doentes. Pode necessitar de assistência médica urgente ou hospitalização.

Foram notificados os seguintes efeitos secundários:

Frequentes (afectam menos de uma pessoa em 10 mas mais de uma pessoa em 100):

- Tosse, infecção das vias aéreas superiores, congestão nasal, sinusite, perturbações dos seios nasais,
- Diarreia, dor abdominal, náuseas, indigestão,
- Dores ou câibras musculares, dores nas pernas, dores nas costas,
- Insónia, dor de cabeça, tonturas,
- Fraqueza, cansaço, dor no peito,
- Aumento dos níveis de potássio (que pode causar anomalia do ritmo cardíaco), diminuição dos níveis de hemoglobina.

Pouco frequentes (afectam menos de uma pessoa em 100 mas mais de uma pessoa em 1.000):

- Anemia, pontos vermelhos ou acastanhados na pele (por vezes especialmente nos pés, pernas, braços e nádegas, como dor nas articulações, inchaço das mãos e pés e dor de estômago), nódos negros, diminuição dos glóbulos brancos e problemas de coagulação,
- Perda de apetite, aumento dos níveis de ácido úrico ou manifestação de gota, aumento dos níveis de açúcar no sangue, níveis anómalos de electrólitos no sangue,
- Ansiedade, nervosismo, síndrome do pânico (ataques de pânico recorrentes), confusão, depressão, sonhos anormais, alterações do sono, sonolência, perda de memória,
- Formigueiro ou sensação semelhantes, dor nas extremidades, tremores, enxaqueca, desmaio,
- Visão desfocada, ardor ou picadas nos olhos, conjuntivite, perda de visão, ver as coisas em tom amarelado,
- Apitos, zumbidos, ruídos ou estalos nos ouvidos,
- Pressão arterial baixa, que pode estar associada a mudanças de posição (sentir-se tonto(a) ou fraco(a) quando está de pé), angina (dor no peito), pulsação anómala, AVC (acidente vascular cerebral), ataque cardíaco, palpitações,
- Inflamação dos vasos sanguíneos, que é frequentemente associada a erupção cutânea ou nódos negros,
- Garganta irritada, falta de ar, bronquite, pneumonia, água nos pulmões (que causa dificuldade em respirar), hemorragia nasal, corrimento nasal, congestão,
- Prisão de ventre, gases, mal-estar no estômago, espasmos no estômago, vômitos, boca seca, inflamação da glândula salivar, dor de dentes,
- Icterícia (amarelecimento dos olhos e da pele), inflamação do pâncreas,
- Urticária, comichão, inflamação da pele, erupção cutânea, vermelhidão da pele, sensibilidade à luz, pele seca, rubor, transpiração, perda de cabelo,
- Dores nos braços, ombros, ancas, joelhos ou outras articulações, rigidez, fraqueza muscular,
- Urinar frequentemente, mesmo de noite, função renal anómala incluindo inflamação dos rins, infecção urinária, açúcar na urina,
- Diminuição do apetite sexual, impotência,
- Inchaço da face, febre.

Raros (mais de em 10.000 doentes e menos de 1 em 1.000 doentes)

- Hepatite (inflamação do fígado), anomalia nas análises ao fígado

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR COZAAR COMP

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Cozaar Comp após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar Cozaar Comp na embalagem de origem.

Manter o frasco bem fechado.

Manter o blister na embalagem exterior. Não abra o blister antes da altura de tomar o medicamento.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Cozaar Comp

As substâncias activas são o losartan de potássio e a hidroclorotiazida.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg contém 50 mg de losartan (como sal de potássio) e 12,5 mg de hidroclorotiazida como substâncias activas.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg contém 100 mg de losartan (como sal de potássio) e 12,5 mg de hidroclorotiazida como substâncias activas.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg contém 100 mg de losartan (como sal de potássio) e 25 mg de hidroclorotiazida como substâncias activas.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg e Cozaar Comp 100 mg/25 mg contém os seguintes componentes não activos:

celulose microcristalina, lactose monohidratada, amido de milho pré-gelatinizado, estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose, hipromelose.

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

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg e Cozaar Comp 100 mg/25 mg contém também dióxido de titânio (E171), laca aluminada de amarelo de quinoleína (E104) e cera de carnaúba (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg contém também: concentrado de cor branca [ou os componentes individuais do concentrado: hidropropilcelulose (E463), hipromelose (E464) e dióxido de titânio (E171)] e cera de carnaúba (E903).

Qual o aspecto de Cozaar Comp e conteúdo da embalagem

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg está disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película ranhurados ou não ranhurados.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg está disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película não ranhurados.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg está disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película não ranhurados.

Cozaar Comp está disponível nas seguintes apresentações:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ou 280 comprimidos. Frascos de HDPE com 100 comprimidos.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 comprimidos. Frascos de HDPE com 100 comprimidos.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg - Blisters de PVC/PE/PVDC selados com folha de alumínio em embalagens de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, ou 280 comprimidos. Frascos de HDPE com 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Áustria	Cosaar Plus - Filmdoublets
Áustria	Fortzaar-Filmdoublets
Bélgica	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Bélgica	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Bélgica	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Bélgica	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG
Bulgária	Hyzaar
Chipre	FORTZAAR
Chipre	HYZAAR
Dinamarca	Cozaar Comp.
Dinamarca	Cozaar Comp. Forte
Dinamarca	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg
Dinamarca	Fortzaar
Estónia	HYZAAR
Estónia	FORTZAAR
Finlândia	Cozaar Comp
Finlândia	Cozaar Comp Forte
França	Fortzaar
	100 mg/25 mg film-coated tablets
França	Hyzaar
	100 mg/25 mg film-coated tablets
França	Fortzaar
	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
França	Hyzaar

	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
França	Fortzaar
	100 mg/12,5 mg film-coated tablets
Alemanha	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten
Alemanha	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten
Alemanha	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten
Alemanha	FORTZAAR 100/25 mg Filmtabletten
Alemanha	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmtabletten
Alemanha	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmtabletten
Grécia	HYZAAR
Grécia	HYZAAR 100/25
Hungria	Hyzaar 50/12.5 mg
Hungria	Hyzaar Forte 100/25 mg
Irlanda	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets
Irlanda	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets
Itália	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Itália	HIZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Itália	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Itália	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Itália	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Itália	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Itália	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Letónia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;
Letónia	Fortzaar 100 mg/25 mg
Lituânia	FORTZAAR
	(Losartan/Hydrochlorothiazide)
Lituânia	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Luxemburgo	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Luxemburgo	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Luxemburgo	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Luxemburgo	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg
Malta	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg
	pilloli miksija b’rita
Malta	"Cozaar Comp"
	100/25 mg
	pilloli miksija b’rita
Malta	"Cozaar Comp"
	100/12,5 mg
	pilloli miksija b’rita
Holanda	Cozaar Plus 100/12,5
Holanda	Fortzaar 100/25
Holanda	Hyzaar 50/12,5
Polónia	HYZAAR
Polónia	HYZAAR FORTE
Portugal	COZAAR Plus
Portugal	FORTZAAR
Portugal	SIAARA

Portugal	LORTAAN Plus
Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst
Roménia	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate
Roménia	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate filmate
Eslovénia	HYZAAR
Eslovénia	FORTZAAR
Espanha	Cozaar Plus
Espanha	Fortzaar
Suécia	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Suécia	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Suécia	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Reino Unido	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS
Reino Unido	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS
Reino Unido	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets
Islândia	COZAAR-COMP 50/12.5MG
Islândia	COZAAR-COMP Forte
Islândia	COZAAR-COMP 100/12.5MG
Noruega	Cozaar Comp
Noruega	Cozaar Comp Forte

Este folheto foi aprovado pela última vez em