

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA(ELE) FARMACEUTICĂ(E),
CONCENTRAȚIA(IILE), CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE A(ALE)
MEDICAMENTULUI(ELOR), SOLICITANTUL(ȚII), DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI
DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Detinătorul autorizatiei de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Austria	Losartan potasic și hidroclorotiazidă Cosaar Plus - Filmtabletten	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Austria	Fortzaar-Filmtabletten	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brussels Belgia	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Belgia	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B- 1180 Brussels Belgia	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Belgia	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Bulgaria	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EODD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Hyzaar	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

Cipru	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus FORTZAAR 581, 2003 PC, Haarlem, Olanda		100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Cipru	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus HYZAAR 581, 2003 PC, Haarlem, Olanda		50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Danemarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus Cozaar Comp. 581, 2003 PC, Haarlem, Olanda		50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Danemarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus Cozaar Comp. Forte 581, 2003 PC, Haarlem, Olanda		100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Danemarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus Cozaar Comp. 100 mg / 581, 2003 PC, Haarlem, Olanda	12,5 mg	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Danemarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Olanda	Fortzaar	100 mg losartan potasic – 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estonia	HYZAAR	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estonia	FORTZAAR	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Finlanda	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Olanda	Cozaar Comp	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

Finlanda	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Olanda	Cozaar Comp	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Finlanda	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem Olanda	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Franța	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Franța	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Franța	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Franța	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Franța	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Franța	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Franța	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Franța	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Franța	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 Franța	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Germania	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	FORTZAAR 100/25 mg Filmtabletten	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Germania	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmtabletten	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmtabletten	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecia	HYZAAR	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecia	HYZAAR 100/25	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Ungaria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungaria	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

Ungaria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungaria	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU <i>Marea Britanie</i>	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Marea Britanie	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg comprese rivestite con film	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	HIZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G Fabbroni 6, 00191 Rome, Italia	FORZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome, Italia	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome, Italia	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rome, Italia	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rome, Italia	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Letonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letonia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Letonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Letonia	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Lituania	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituania	FORTZAAR (Losartan/Hidroclorotiazidă)	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Lituania	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituania	HYZAAR (Losartan/Hidroclorotiazidă)	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgia	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgia	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Marea Britanie	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Marea Britanie	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Marea Britanie	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Olanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Olanda	Cozaar Plus 100/12,5	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Olanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Olanda	Fortzaar 100/25	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Olanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Olanda	Hyzaar 50/12,5	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Polonia	HYZAAR	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Polonia	HYZAAR FORTE	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalia	COZAAR Plus	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administração orală
Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalia	COZAAR Plus	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administração orală
Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugalia	FORTZAAR	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administração orală
Portugalia	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, Portugalia	SIAARA	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administração orală
Portugalia	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalia	LORTAAN Plus	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administração orală
Portugalia	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugalia	LORTAAN Plus	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administração orală

Portugalia	Frosst Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinte da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d'Arcos, Portugalia	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
România	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, comprimate filmate	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
România	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 potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	FORTZAAR	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Spania	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spania	Cozaar Plus	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

Spania	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spania	Fortzaar	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Suedia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Olanda	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Suedia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Olanda	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Suedia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Olanda	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Marea Britanie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Marea Britanie	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Marea Britanie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Marea Britanie	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Marea Britanie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Marea Britanie	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film- coated tablets	100 mg losartan potasic - 12.5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Islanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Olanda	COZAAR-COMP 50/12.5MG	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Islanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Olanda	COZAAR-COMP Forte	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

Islanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Olanda	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Norvegia	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Olanda	Cozaar Comp	50 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Norvegia	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Olanda	Cozaar Comp	100 mg losartan potasic - 12,5 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală
Norvegia	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Olanda	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potasic - 25 mg hidroclorotiazidă	Comprimat filmat	Administrare orală

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETELOR ȘI PROSPECTELOR PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU COZAAR COMP. ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (VEZI ANEXA I)

Cozaar Comp. și Cozaar Comp Forte (losartan/hidroclorotiazidă) au fost incluse pe lista produselor pentru armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului întocmit de către CMD(h), în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată. Datorită deciziilor divergente luate la nivel național de către statele membre în legătură cu produsele mai sus menționate (și denumirile asociate), Danemarca a informat Secretariatul CHMP/EMEA în legătură cu sesizarea oficială a directivei conform articolului 30 din directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, în vederea rezolvării divergențelor dintre rezumatele caracteristicilor produsului autorizate pe plan național și rezumatele caracteristicilor produsului contrare de la nivel comunitar.

Losartan este un antagonist activ de receptor de angiotensină II (Ang- II) cu administrare orală, acționând la nivelul subtipului AT1 al receptorului, și prin urmare blocând efectul Ang-II în cascada renina-angiotensina (RAS). Hidroclorotiazida (HCTZ) este un diuretic tiazidic care este folosit și ca medicament antihipertensiv. Acțiunea diuretică a HCTZ reduce volumul plasmatic, având ca efect creșterea activității reninei plasmatice, creșterea secreției aldosteronului, creșterea eliminării urinare de K⁺ și HCO₃⁻ și scăderea K⁺ plasmatic.

Principalele domenii de dezacord ale actualului rezumat al caracteristicilor produsului au fost secțiunea 4.1 „Indicații terapeutice, secțiunea 4.3 „Contraindicații” și secțiunea 4.4 „Avertizări speciale și precauții de utilizare”.

Indicații terapeutice (Rezumatul caracteristicilor produsului, secțiunea 4.1)

- Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții a căror presiune arterială nu este ținută sub control în mod adecvat de monoterapia cu hidroclorotiazidă sau losartan.

Eficiența și siguranța tratamentului sunt stabilite pentru indicația „Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții a căror presiune arterială nu este ținută sub control de monoterapia cu hidroclorotiazidă sau losartan”. Prin urmare, CHMP consideră că următoarea indicație este acceptabilă.

- Ca primă etapă a tratamentului pentru pacienții cu hipertensiune moderat-severă și a pacienților cu hipertrofie ventriculară strângă marcată sau foarte marcată.

CHMP a concluzionat că indicația de terapie inițială a hipertensiunii cu o combinație de doze fixe (FDC) nu prezintă un raport beneficiu-risc pozitiv și, prin urmare, indicația nu poate fi acceptată.

Datele disponibile nu indică faptul că o terapie inițială cu FDC prezintă avantaje superioare față de abordarea treptată în cadrul acestei indicații aprobate. Nu a existat o diferență relevantă a numărului de pacienți care au suferit de hipertensiune severă și care prezintă semne de îmbunătățire a tensiunii arteriale (BP) după primele 4 săptămâni de tratament. Peste 50% din pacienții care au atins nivelul optim al BP după 4 săptămâni de tratament cu FDC nu au avut nevoie de o combinație a medicației. Acești pacienți (9,4%) ar fi fost tratați în exces cu FDC pe termen lung. Dacă vom compara procentul de 8,2% al pacienților care ating nivelul optim al BP într-un timp mai scurt față de abordarea graduală a tratamentului, raportul dintre beneficii și riscuri este negativ atât pentru pacienții cu hipertensiune severă, cât și pentru cei cu hipertensiune ușoară până la moderată.

Din moment ce titularul autorizației de introducere pe piață nu a trimis date pentru indicarea unei populații clar definite care să beneficieze de pe urma FDC în privința efectului cardiovascular, raportul dintre beneficiile și riscurile presupuse ale indicației de primă intenție ar putea fi evaluat, iar această indicație nu este garantată de către CHMP.

- Reducerea riscului de morbiditate cardiovasculară în cazul pacienților hipertensivi cu diagnosticul de hipertrofie ventriculară stângă.

În timpul procedurii de sesizare, titularul autorizației de introducere pe piață a propus înlocuirea în indicație a expresiei „mortalitate și morbiditate cardiovasculară” cu „atac cerebral”. Studiul LIFE a fost consultat în trecut și a condus la înregistrarea unei indicații mai detaliate, de exemplu reducerea morbidității și mortalității de cauze cardiovasculare (măsurată utilizând incidența combinată a deceselor cauzate de CV, atacul cerebral și de infarctul miocardic - MI) în detrimentul alegerii variantei simple „atac cerebral”. Această indicație este propusă în momentul de față de către solicitant și a fost înregistrată în 15 state membre ale UE. Motivul pentru selectarea acestei indicații mai ample este că studiul LIFE nu a fost controlat de placebo, studiind efectul pe atac cerebral în comparație cu placebo, ci un studiu controlat activ, care a comparat un tratament antihipertensiv pe bază de losartan cu unul pe bază de atenolol, folosind un punct extrem primar-compus al deceselor de cauză cardiovasculară, atacuri cerebrale și infarct de miocard (MI). Acest punct extrem compus poate fi considerat a fi un reprezentant al morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară, fiind tradus în această indicație pentru numeroase produse farmaceutice care au fost dezbătute în cadrul CHMP (de exemplu, statinele).

La momentul efectuării studiului, s-a demonstrat că beta-blocada, singură sau în combinație cu diuretice, reduc probabilitatea de producere a multor evenimente cardiovasculare în proporție de 15-45%. Studiul LIFE a subliniat un beneficiu suplimentar aferent strategiei cu losartan în privința atacurilor cerebrale, iar efectele au fost similare pentru mortalitatea MI sau CV, indicând faptul că efectul benefic demonstrat al blocadei beta asupra morbidității și mortalității CV și a mortalității în general este datorat și tratamentului cu losartan.

Din acel moment, a început să se analizeze efectul benefic al atenonului în privința morbidității și mortalității generale și de cauză cardiovasculară. O analiză recentă apărută în BMJ subliniază că efectul preventiv al atenolului este inferior celui produs de alte antihipertensive; RR este 1,26 (95% CI: între 1,15 și 1,38). Ca o consecință, reducerea observată a riscului de 25% în cadrul tratamentului cu losartan versus atenol conduce la concluzia că efectul protector al losartanului în privința atacului cerebral îl situează în aceeași categorie cu alte substanțe antihipertensive.

Prin urmare, chiar dacă indicația propusă pentru monoterapia cu losartan a fost considerată ca fiind adoptabilă prin votul majorității în plenul CHMP și a fost sprijinită prin următoarea declarație: „reducerea riscului de atac cerebral la pacienții hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă documentată prin ECG”, următoarele considerații se vor aplica FDC:

CHMP s-a dovedit a fi preocupat de lipsa dovezilor în favoarea contribuției documentate a celor două substanțe Cozaar Comp (losartan și HCTZ) la indicația propusă, conform cerințelor NfG *privind doza fixă a produselor combinate*. În grupul tratat cu losartan, 44% din pacienți au primit HCTZ, în timp ce, în grupul tratat cu atenolol, procentajul este de 38%. Titularul autorizației de introducere pe piață nu a furnizat date care să ateste că pacienții tratați cu HCTZ au avut un avantaj clinic al parametrilor clinici față de persoanele care nu au primit HCTZ. Titularului autorizației de introducere pe piață i s-a solicitat să prezinte date referitoare la siguranța și eficiența medicamentelor pentru aceste subgrupuri de pacienți (Losartan, Atenolol, Losartan + HCTZ, Atenolol + HCTZ) în vederea clarificării contribuției HCTZ la raportul global dintre beneficii și riscuri. În plus, indicația de prevenție pentru HCTZ singură, după cum este prezentată de studiul LIFE, nu ar putea fi aprobată.

Prin urmare, CHMP a considerat că raportul beneficii-riscuri aferent indicației Reducerea riscului de morbiditate și mortalitate din cauze cardiovasculare (sau a riscului de atac cerebral) în cazul pacienților hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă este negativ, iar indicația nu este acceptată pentru FDC.

Secțiunea 4.3 Contraindicații

CHMP consideră că următoarele contraindicații ar trebui incluse în rezumatul caracteristicilor produsului pentru toate statele membre: disfuncție renală severă; tulburări electrolitice, cum ar fi hiponatremia, hipopotasemia, hipercalcemia, hiperuricemia; sarcina și alăptarea; deficiența de lactoză

LAPP; insuficiența hepatică; boala Addison. Având în vedere că grupul operațional pediatric se află în continuare în dezbatere, o implementare efectivă a măsurilor legate de studiile asupra copiilor și adolescenților va trebui amânată până la finalizarea procedurii.

Secțiunea 4.4 Avertizări speciale și precauții pentru întrebuintare:

CHMP consideră că următoarele avertizări ar trebui incluse în rezumatul caracteristicilor produsului în toate statele membre: hemodializă; pacienți de culoare; boală valvulară obstructivă; intervenții chirurgicale/anestezie. Având în vedere că grupul operațional pediatric se află în continuare în dezbatere, o implementare efectivă a măsurilor legate de studiile asupra copiilor și adolescenților vor trebui amânate până la finalizarea procedurii.

Sarcina și alăptarea

CHMP a considerat că textul legat de sarcină și alăptare din rezumatul caracteristicilor produsului (secțiunile 4.3, 4.4 și 4.6) ar trebui modificat în vederea includerii rezultatului raportului PhVWP privind inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și antagoniștii receptorilor angiotensinei II (AIIRA-uri), precum și recomandările privind utilizarea în primul semestru de sarcină (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Tratamentul nu ar trebui administrat în perioada de sarcină și alăptare, iar prevederile secțiunilor 4.3, 4.4 și 4.6 din rezumatul caracteristicilor produsului, precum și secțiunile relevante din prospect trebuie modificate în consecință.

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR, ETICHETELOR ȘI PROSPECTELOR

Întrucât

- Obiectivul procesului de oficializare a fost armonizarea rezumatelor caracteristicilor produselor, etichetelor și prospectelor.
- Rezumatele caracteristicilor produselor, etichetelor și prospectelor propuse de titularul autorizației de introducere pe piață au fost evaluate pe baza documentației trimise și a dezbaterilor științifice din cadrul Comitetului.
- CHMP a concluzionat că autorizația de introducere pe piață ar trebui armonizată pe baza următoarei indicații:
 - Tratamentul pacienților cu hipertensiune a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător cu losartan sau hidroclorotiazidă.
- CHMP a concluzionat, de asemenea, că datele nu confirmă prevederile acestor indicații, și, prin urmare, ele ar trebui eliminate din autorizația de introducere pe piață:
 - în cadrul primei etape a tratamentului administrat pacienților cu hipertensiune severă și a pacienților cu grad ridicat și foarte ridicat de risc cardiovascular;
 - reducerea morbidității și mortalității produse de cauze cardiovasculare (sau riscul de atac cerebral) în cazul pacienților hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă.
- Tratamentul în timpul perioadei de sarcină și alăptare ar trebui contraindicat, mențiunea adecvată trebuind specificată în secțiunile 4.3, 4.4 și 4.6 ale rezumatului caracteristicilor produsului, și în secțiunile relevante ale prospectului.

CHMP recomandă modificarea autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață ale căror rezumate ale caracteristicilor produselor, etichete și prospecte sunt stabilite în anexa III pentru Cozaar Comp. și denumirile asociate (vezi anexa I).

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp și numele asociate (vezi Anexa I) 50 mg/12,5 mg comprimate filmate
Cozaar Comp și numele asociate (vezi Anexa I) 100 mg/12,5 mg comprimate filmate
Cozaar Comp și numele asociate (vezi Anexa I) 100 mg/25 mg comprimate filmate

[A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Fiecare comprimat conține ca substanțe active losartan (sub formă de sare de potasiu) 50 mg și hidroclorotiazidă (HCTZ) 12,5 mg.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Fiecare comprimat conține ca substanțe active losartan (sub formă de sare de potasiu) 100 mg și hidroclorotiazidă (HCTZ) 12,5 mg.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Fiecare comprimat conține ca substanțe active losartan (sub formă de sare de potasiu) 100 mg și hidroclorotiazidă (HCTZ) 25 mg.

Excipienți

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 63,13 mg.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 88,40 mg.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 126,26 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Comprimate filmate de culoare galbenă, formă ovală, marcate cu 717 pe o parte și netede sau cu linie mediană gravată pe cealaltă parte.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Comprimate filmate de culoare albă, formă ovală, marcate cu 745 pe o parte și netede pe cealaltă parte.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Comprimate filmate de culoare galben deschis, formă ovală, marcate cu 747 pe o parte și netede pe cealaltă parte.

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cozaar Comp este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător cu losartan sau hidroclorotiazidă în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Cozaar Comp poate fi administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

Comprimatele de Cozaar Comp trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

Cozaar Comp poate fi administrat cu sau fără alimente.

Hipertensiune arterială

Losartanul și hidroclorotiazida nu sunt destinate utilizării ca tratament inițial, ci la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător cu losartan potasic sau hidroclorotiazidă administrate în monoterapie.

Este recomandată ajustarea dozei în ceea ce privește componentele individuale (losartan și hidroclorotiazidă).

Atunci când este permis din punct de vedere clinic, trecerea directă de la monoterapie la administrarea combinației fixe poate fi luată în considerare la pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător.

Doza uzuală de întreținere a Cozaar Comp este de un comprimat Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) o dată pe zi. Pentru pacienții care nu răspund adecvat la Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, doza poate fi crescută la un comprimat Cozaar Comp 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) o dată pe zi. Doza maximă este un comprimat Cozaar Comp 100 mg/25 mg o dată pe zi. În general, efectul antihipertensiv este obținut în trei până la patru săptămâni de la inițierea tratamentului. Cozaar Comp 100/12,5 (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) este disponibil pentru acei pacienți utilizând 100 mg Cozaar Comp care necesită control suplimentar al tensiunii arteriale.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală și pacienți hemodializați

La pacienți cu insuficiență renală moderată (adică clearance al creatininei 30-50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Comprimatele de losartan și hidroclorotiazidă nu sunt recomandate pentru pacienții hemodializați. Comprimatele losartan/HCTZ nu trebuie administrate la pacienți cu insuficiență renală severă (adică clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Utilizarea la pacienți cu depleție a volumului intravascular

Depleția volemică și/sau sodică trebuie corectate înainte de administrarea comprimatelor de losartan/HCTZ.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Administrarea losartan/HCTZ este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Utilizarea la vârstnici

În general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Utilizarea la copii și adolescenți (< 18 ani)

Nu există experiență la copii și adolescenți. De aceea, losartan/hidroclorotiazidă nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la losartan, alte substanțe cu structură de sulfonamidă (cum este hidroclorotiazida) sau la oricare dintre excipienți.
- Hipokaliemie sau hipercalcemie rezistente la tratament
- Insuficiență hepatică severă; Colestază și afecțiuni biliare obstructive
- Hiponatremie refractară
- Hiperuricemie/gută simptomatice
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență renală severă (de exemplu clearance al creatininei <30 ml/min)
- Anurie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Losartan

Edem angioneurotic

Pacienții cu edem angioneurotic în antecedente (edem al feței, buzelor, faringelui și/sau limbii) trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.8).

Hipotensiune arterială și depleție a volumului intravascular

Hipotensiunea arterială simptomatică, în special după prima doză, poate să apară la pacienții cu depleție de volum și/sau de sodiu, după tratament susținut cu diuretice, dietă cu restricție de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea administrării comprimatelor Cozaar Comp (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Dezechilibru electrolitic:

La pacienții cu insuficiență renală, cu sau fără diabet zaharat, dezechilibrele electrolitice se întâlnesc frecvent și trebuie corectate. De aceea, valorile concentrațiilor plasmatice ale potasiului precum și clearance-ul creatininei trebuie monitorizate cu atenție; în special pacienții cu insuficiență cardiacă și cu un clearance al creatininei între 30-50 ml/min trebuie monitorizați cu atenție.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu și substituenți de sare alimentară care conțin potasiu (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Cozaar Comp trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de insuficiență hepatică ușoară până la moderată, pe baza datelor de farmacocinetică care demonstrează creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale losartanului la pacienții cu ciroză hepatică. Nu există experiență terapeutică privind administrarea losartanului la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De aceea, Cozaar Comp este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, au fost raportate modificări ale funcției renale, inclusiv insuficiență renală (în mod particular, la pacienții a căror funcție renală este dependentă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cum sunt cei cu insuficiență cardiacă severă sau disfuncție renală preexistentă).

Similar altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic au fost raportate, de asemenea, creșteri ale ureei sanguine și creatininei serice; aceste modificări ale funcției renale pot fi reversibile după întreruperea tratamentului. Losartan trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

Transplant renal

Nu există experiență la pacienții care au suferit recent un transplant renal.

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu aldosteronism primar nu vor răspunde în general la medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, utilizarea comprimatelor Cozaar Comp nu este recomandată.

Boală coronariană și boală cerebrovasculară:

Similar oricărui medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienți cu afecțiune ischemică cardiovasculară și cerebrovasculară poate duce la infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral.

Insuficiență cardiacă:

La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, există - similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină - un risc de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală (deseori acută).

Stenoză de valvă mitrală și aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Diferențe etnice

Cum s-a observat în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, losartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei sunt aparent mai puțin eficienți în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de rasă neagră decât la persoanele de altă rasă, posibil datorită unei prevalențe mai mari a valorilor scăzute ale reninei în rândul populației hipertensive de rasă neagră.

Sarcina

Tratamentul cu Cozaar Comp nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În afară de cazul în care continuarea tratamentului cu losartan/HTCZ este considerată esențială, la paciențele care intenționează să devină gravide acesta trebuie înlocuit cu tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu Cozaar Comp trebuie întrerupt imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Hidroclorotiazidă

Hipotensiune arterială și dezechilibru hidroelectrolitic

Similar tuturor tratamentelor antihipertensive, la unii pacienți poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Pacienții trebuie ținuti sub observație pentru depistarea semnelor clinice ale dezechilibrului hidric sau electrolitic, de exemplu depleție de volum, hiponatremie, alcaloză hipocloremică, hipomagneziemie sau hipokaliemie, care pot să apară în timpul diareei intercurrente sau vărsăturilor. La acești pacienți trebuie efectuate determinări periodice ale electroliților serici, la intervale adecvate de timp. Pe vreme caniculară, la pacienții cu edeme poate să apară hiponatremie diluțională.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antidiabetice, inclusiv insulină (vezi pct. 4.5). În timpul tratamentului cu tiazide, diabetul zaharat latent poate deveni manifest.

Tiazidele pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina creșterea ușoară și intermitentă a calciului seric. O hipercalcemie marcată poate fi indicatorul unui hiperparatiroidism latent. Administrarea tiazidelor trebuie întreruptă înaintea efectuării testelor pentru funcția paratiroidiană.

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate fi asociat cu creșteri ale valorilor colesterolemiei și trigliceridemie.

La unii pacienți, tratamentul cu tiazide poate precipita hiperuricemia și/sau guta. Deoarece losartanul scade concentrația acidului uric, combinația de losartan cu hidroclorotiazidă atenuează hiperuricemia indusă de diuretic.

Insuficiență hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, deoarece aceasta poate determina colestază intrahepatică, iar modificări minore ale echilibrului hidroelectrolitic pot precipita coma hepatică.

Cozaar Comp este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Altele

La pacienții cărora li se administrează tiazide, cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic, pot apărea reacții de hipersensibilitate. În urma administrării de tiazide au fost raportate exacerbări sau activări ale lupusului eritematos sistemic.

Excipient

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament (vezi pct. 6.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme interacțiune

Losartan

S-a raportat că rifampicina și fluconazolul reduc valorile metabolitului activ. Consecințele clinice ale acestor interacțiuni nu au fost evaluate.

Similar altor medicamente care blochează angiotensina II sau efectele acesteia, administrarea concomitentă cu diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren, amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare alimentară care conțin potasiu poate duce la creșteri ale potasemiei. Administrarea concomitentă nu este recomandată.

Similar altor medicamente care modifică excreția sodiului, excreția litiului poate fi redusă. De aceea, valorile litiului seric trebuie monitorizate cu atenție în cazul în care sărurile de litiu sunt administrate concomitent cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II.

În cazul în care antagoniștii de angiotensină II sunt administrați simultan cu medicamente AINS (de exemplu inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic la doze antiinflamatoare) și AINS non-selective, efectul antihipertensiv poate fi atenuat. Utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II sau diuretice și AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, și o creștere a potasemiei, în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după începerea tratamentului concomitent, și periodic după aceea.

La unii pacienți cu funcție renală compromisă care sunt tratați cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2, administrarea concomitentă a antagoniștilor receptorilor de angiotensină II poate determina deteriorarea suplimentară a funcției renale. Aceste efecte sunt de obicei reversibile.

Alte substanțe care induc hipotensiune arterială cum sunt antidepresive triciclice, antipsihotice, baclofen, amifostin: utilizarea concomitentă cu aceste medicamente care scad tensiunea arterială, ca efect principal sau secundar, poate crește riscul de hipotensiune arterială.

Hidroclorotiazidă

În cazul administrării concomitente, următoarele medicamente pot interacționa cu diureticele tiazidice:

Alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepresive:

Poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice.

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină):

Tratamentul cu o tiazidă poate influența toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic. Metforminul trebuie utilizat cu precauție datorită riscului de acidoză lactică determinat de posibila insuficiență renală asociată hidroclorotiazidei.

Alte medicamente antihipertensive

Efect aditiv.

Colestiramină și rășini de colestipol:

Absorbția hidroclorotiazidei este afectată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. Doze unice, fie de colestiramină, fie de rășini de colestipol leagă hidroclorotiazida și scad absorbția acesteia din tractul gastro-intestinal cu până la 85 și, respectiv, 43 procente.

Corticosteroizi, ACTH

Depleție accentuată de electroliți, în particular hipokaliemie.

Amine presoare (de exemplu, adrenalină)

Posibilă scădere a răspunsului la aminele presoare, dar nu suficientă pentru a împiedica utilizarea acestora.

Miorelaxante ale musculaturii scheletice, antidepolarizante (de exemplu, tubocurarină)

Posibilă creștere a răspunsului la miorelaxant.

Litiu

Medicamentele diuretice scad clearance-ul renal al litiului și cresc riscul de toxicitate a litiului; nu se recomandă administrarea concomitentă.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfînpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentelor uricozurice deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația serică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfînpirazonă. Administrarea concomitentă a unei tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Medicamente anticolinergice (de exemplu, atropină, biperidină)

Creștere a biodisponibilității la diuretice de tip tiazidic prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

Medicamente citotoxice (de exemplu, ciclofosfamidă, metotrexat)

Tiazidele pot reduce excreția renală a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

Salicilați

În cazul dozelor crescute de salicilați, hidroclorotiazida poate accentua efectul toxic al salicilaților asupra sistemului nervos central.

Metildopa

La administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă și metildopa au fost raportate cazuri izolate de anemie hemolitică.

Ciclosporină

Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul de hiperuricemie și complicații de tip gutos.

Glicozide digitalice

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă pot favoriza declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

Medicamente a căror acțiune este influențată de dezechilibrul potasemiei

Este recomandată monitorizarea periodică a potasemiei și efectuarea ECG în cazul administrării losartan/hidroclorotiazidă concomitent cu medicamente a căror acțiune este influențată de dezechilibrul potasemiei (de exemplu, glicozide digitalice și antiaritmice) și concomitent cu următoarele medicamente (inclusiv unele antiaritmice) care induc torsada vârfurilor (tahicardie ventriculară), hipokaliemia fiind un factor predispozant al torsadei vârfurilor (tahicardie ventriculară):

- Antiaritmice clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă).
- Antiaritmice clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă).
- Unele antipsihotice (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol).
- Altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, terfenadină, vincamină i.v.).

Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot crește concentrația calciului seric datorită excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu, trebuie monitorizată calcemia, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

Interacțiuni cu testele de laborator

Datorită efectelor lor asupra metabolizării calciului, tiazidele pot modifica rezultatele testelor pentru funcția paratiroidiană (vezi pct. 4.4).

Carbamazepină

Risc de hiponatremie simptomatică. Este necesară monitorizarea clinică și biologică.

Substanțe de contrast iodate

În cazul deshidratării induse de diuretice, apare un risc crescut de insuficiență renală acută, în special la administrarea dozelor mari de substanțe iodate.

Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.

Amfotericină B (parenteral), corticosteroizi, ACTH sau laxative

Hidroclorotiazida poate accentua dezechilibrul electrolitic, în special hipokaliemia.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu este recomandată utilizarea Cozaar Comp în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea Cozaar Comp este contraindicată în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori de ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu există date epidemiologice controlate cu privire la riscul administrării de inhibitori ai receptorilor angiotensinei II (antagoniști ai receptorilor de angiotensină II), pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA) este considerată

esențială, la pacientele care intenționează să devină gravide se recomandă înlocuirea tratamentului hipertensiv cu medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu Cozaar trebuie întrerupt imediat și, dacă este adecvat, trebuie început tratamentul alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la tratamentul cu Cozaar Comp în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală scăzută, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi și pct. 5.3 „Date preclinice de siguranță”).

Dacă expunerea la Cozaar Comp a avut loc din trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au utilizat Cozaar Comp trebuie observați cu atenție în ceea ce privește apariția hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazida poate reduce atât volumul plasmatic cât și fluxul sanguin uteroplacentar. Tiazidele traversează bariera feto-placentară și se regăsesc în sângele din cordonul ombilical. Acestea pot determina dezechilibre electrolitice fetale și posibil alte reacții care au fost observate la adulți. Au fost raportate cazuri de trombocitopenie neonatală și de icter fetal sau neonatal în urma tratamentului cu tiazide administrat mamei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă losartanul este excretat în laptele uman. Cu toate acestea losartanul este excretat în laptele femelelor de șobolan care alăptează. Tiazidele apar în laptele uman și pot determina inhibarea secreției lactate. Datorită posibilității apariției reacțiilor adverse la sugar, Cozaar Comp este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul administrării tratamentului antihipertensiv, în special la inițierea tratamentului sau la creșterea dozei, pot să apară, ocazional, amețeli sau somnolență.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse de mai jos sunt enumerate corespunzător clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1000, \leq 1/100$
Rare:	$\geq 1/10000, \leq 1/1000$
Foarte rare:	$\leq 1/10000$
Cu frecvență necunoscută:	$\leq 1/10000$
(nu poate fi estimată din datele disponibile)	

În studiile clinice efectuate cu losartan potasic și hidroclorotiazidă nu s-au observat reacții adverse specific datorate acestei combinații. Reacțiile adverse s-au limitat la acelea care au fost raportate anterior cu losartan potasic și/sau hidroclorotiazidă.

În studiile clinice controlate efectuate pentru hipertensiune arterială esențială, senzația de amețelă a fost singura reacție adversă raportată ca fiind asociată administrării medicamentului și care a apărut cu o incidență mai mare decât la placebo la 1% sau mai mulți pacienți tratați cu losartan potasic și hidroclorotiazidă.

Alături de acestea, după introducerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții adverse suplimentare, după cum urmează:

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită

Investigații diagnostice

Rare: hiperkaliemie, creșterea valorii ALT

Reacțiile adverse suplimentare care au fost observate cu una dintre componentele individuale și care pot reprezenta reacții adverse potențiale în cazul administrării losartan potasic/hidroclorotiazidă sunt următoarele:

Losartan

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: anemie, purpură Henoch-Schönlein, echimoze, hemoliză

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții anafilactice, edem angioneurotic, urticarie

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: anorexie, gută

Tulburări psihice

Frecvente: insomnie

Mai puțin frecvente: anxietate, boală anxioasă, atac de panică, confuzie, depresie, vise neobișnuite, tulburări de somn, somnolență, tulburări de memorie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee, amețeli

Mai puțin frecvente: nervozitate, parestezii, neuropatie periferică, tremor, migrenă, sincopă

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată, senzație de arsură/înțepătură oculară, conjunctivită, scăderea acuității vizuale

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij, tinitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, durere retrosternală, angină pectorală, bloc atrio-ventricular de gradul II, accident vascular cerebral, infarct miocardic acut, palpitații, aritmii (fibrilație atrială, bradicardie sinusală, tahicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară)

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: vasculită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: tuse, infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, congestie nazală, sinuzită, afectarea sinusurilor

Mai puțin frecvente: disconfort faringeal, faringită, laringită, dispnee, bronșită, epistaxis, rinită, congestie respiratorie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale, greață, diaree, dispepsie

Mai puțin frecvente: constipație, durere dentară, xerostomie, meteorism, gastrită, vărsături

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: tulburări ale funcției hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: alopecie, dermatită, xerodermie, eritem, hiperemie cutanată tranzitorie, fotosensibilitate, prurit, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, transpirații

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: crampe musculare, dorsalgii, dureri ale membrelor inferioare, mialgie

Mai puțin frecvente: dureri ale brațelor, tumefiere articulară, dureri ale genunchiului, dureri musculo-scheletice, dureri ale umărului, rigiditate, artralгии, artrită, coxalgie, fibromialgie, slăbiciune musculară

Tulburări renale și urinare

Mai puțin frecvente: nicturie, polakiurie, infecții ale tractului urinar

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: scăderea libidoului, impotență

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie, fatigabilitate, durere toracică

Mai puțin frecvente: edem facial, febră

Investigații diagnostice

Frecvente: hiperkaliemie, reduceri ușoare ale valorilor hematocritului și hemoglobinei

Mai puțin frecvente: creșteri ușoare ale valorilor serice de uree și creatinină

Foarte rare: creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și bilirubinemiei.

Hidrocilorotiazidă

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, purpură, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacție anafilactică

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: anorexie, hiperglicemie, hiperuricemie, hipokaliemie, hiponatremie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: insomnie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: vedere încețoșată tranzitorie, xantopsie

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: angită necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: detresă respiratorie inclusiv pneumonită și edem pulmonar

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: sialoadenită, spasme, iritație gastrică, greață, vărsături, diaree, constipație

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: icter (colestază intrahepatică), pancreatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: fotosensibilitate, urticarie, necroliză epidermică toxică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: glicozurie, nefrită interstițială, disfuncție renală, insuficiență renală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: febră, amețeli

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Cozaar Comp. Tratamentul este simptomatic și de susținere. Tratamentul cu Cozaar Comp trebuie întrerupt, iar pacientul trebuie supravegheat cu atenție. Măsurile sugerate includ inducerea vărsăturilor dacă ingestia este recentă, precum și corectarea deshidratării, dezechilibrului electrolitic, comei hepatice și hipotensiunii arteriale prin procedurile stabilite.

Losartan

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Cele mai probabile manifestări ale supradozajului ar fi hipotensiunea arterială și tahicardia; bradicardia ar putea fi prezentă prin stimulare parasimpatică (vagală). În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice, trebuie instituit tratament de susținere.

Nici losartanul și nici metabolitul său activ nu pot fi eliminați prin hemodializă.

Hidroclorotiazidă

Semnele și simptomele cel mai frecvent observate sunt cele datorate depleției electrolitice (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratării rezultate prin diureză excesivă. Dacă s-au administrat și digitale, hipokaliemia poate accentua aritmiile cardiace.

Nu a fost stabilit gradul în care hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinație conținând un antagonist al receptorilor de angiotensină II (tip AT₁) și un diuretic tiazidic, antihipertensiv, Codul ATC: C09DA01

Losartan-Hidroclorotiazidă

Componentele Cozaar Comp s-au dovedit a avea un efect aditiv în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă utilizată în monoterapie. Acest efect este considerat a fi rezultatul acțiunii complementare a ambelor componente.

Mai mult, ca rezultat al efectului său diuretic, hidroclorotiazida crește activitatea reninei plasmatice, crește secreția de aldosteron, scade potasemia și crește concentrațiile de angiotensină II. Administrarea de losartan blochează toate acțiunile relevante fiziologic ale angiotensinei II, iar prin inhibarea aldosteronului poate tinde să atenueze pierderea de potasiu asociată diureticului.

S-a demonstrat că losartanul are un efect uricazuric ușor și tranzitor. S-a observat că hidroclorotiazida determină creșteri modeste ale acidului uric; asocierea de losartan și hidroclorotiazidă tinde să atenueze hiperuricemia indusă de diuretic.

Efectul antihipertensiv al Cozaar Comp se menține pentru o perioadă de 24 ore. În studii clinice cu durată de cel puțin un an, efectul antihipertensiv s-a menținut prin administrarea de tratament continuu. În profida scăderii semnificative a tensiunii arteriale, administrarea Cozaar Comp nu a avut efect semnificativ clinic asupra frecvenței cardiace. În studii clinice, după 12 săptămâni de tratament cu losartan 50 mg/hidroclorotiazidă 12,5 mg tensiunea arterială diastolică în poziția șezândă înaintea administrării dozei următoare a fost redusă în medie cu până la 13,2 mmHg.

Cozaar Comp este eficient în reducerea tensiunii arteriale la pacienți bărbați și femei, negri și din alte rase, tineri (<65 ani) și vârstnici (≥65 ani) și este eficient pentru toate stadiile de hipertensiune arterială.

Losartan

Losartanul este un antagonist oral al receptorilor de angiotensină II (tip AT₁), obținut prin sinteză. Angiotensina II, un puternic vasoconstrictor, este principalul hormon activ al sistemului renină-angiotensină și un determinant important al fiziopatologiei hipertensiunii arteriale. Angiotensina II se leagă de receptorul AT₁ care se găsește în multe țesuturi (de exemplu, musculatura netedă vasculară, glanda suprarenală, rinichi și inimă) și exercită câteva acțiuni biologice importante, inclusiv vasoconstricția și eliberarea de aldosteron. De asemenea, angiotensina II stimulează proliferarea celulelor musculare netede. Losartanul blochează în mod selectiv receptorul AT₁. Losartanul și metabolitul său activ farmacologic, acidul carboxilic E-3174, blochează *in vitro* și *in vivo* toate acțiunile angiotensinei II relevante din punct de vedere fiziologic, indiferent de sursă sau de calea de sinteză. Losartanul nu prezintă un efect agonist și nici nu blochează alți receptori hormonal sau canale ionice importante pentru reglarea cardiovasculară. Mai mult decât atât, losartanul nu inhibă ECA (kininaza II), enzima care degradează bradikinină. În consecință, nu se înregistrează potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

În timpul administrării de losartan, suprimarea feedback-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină, duce la creșterea activității reninei plasmatice (ARP). Creșterea ARP conduce la creșterea concentrațiilor angiotensinei II în plasmă. Chiar în condițiile acestor creșteri, activitatea antihipertensivă și scăderea concentrației plasmatice de aldosteron sunt menținute, indicând blocarea eficientă a receptorului angiotensinei II. După întreruperea administrării de losartan, valorile ARP și angiotensinei II au scăzut în trei zile până la valorile inițiale.

Ațât losartanul cât și principalul său metabolit activ prezintă o afinitate mult mai mare pentru receptorul AT₁ decât pentru receptorul AT₂. Metabolitul activ este de 10 până la 40 ori mai activ decât losartanul în funcție de greutate.

Într-un studiu proiectat specific pentru a evalua incidența tusei la pacienții tratați cu losartan comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, incidența tusei raportată de către pacienții cărora li s-a administrat losartan sau hidroclorotiazidă a fost similară și a fost semnificativ mai mică decât la pacienții tratați cu un inhibitor al ECA. În plus, într-o analiză globală a 16 studii clinice de tip dublu orb efectuate la 4131 pacienți, incidența tusei raportată în mod spontan la pacienții tratați cu losartan a fost similară (3,1%) cu cea raportată la pacienții tratați cu placebo (2,6%) sau hidroclorotiazidă (4,1%), în timp ce incidența pentru inhibitorii ECA a fost 8,8%.

La pacienții hipertensivi nediabetici, cu proteinurie, administrarea de losartan potasic reduce în mod semnificativ proteinuria, excreția fracționată de albumină și IgG. Losartanul menține rata filtrării glomerulare și reduce fracția filtrată. În general, losartanul determină o scădere a valorilor acidului uric seric (de obicei $<0,4$ mg/dl) care se menține în timpul tratamentului cronic.

Losartanul nu are niciun efect asupra reflexelor autonome și niciun efect susținut asupra concentrației plasmatice a norepinefrinei.

La pacienții cu insuficiență ventriculară stângă, dozele de 25 mg și 50 mg losartan au determinat efecte hemodinamice și neurohormonale pozitive, caracterizate printr-o creștere a indexului cardiac și scăderea rezistenței în capilarele pulmonare, rezistenței vasculare sistemice, tensiunii arteriale sistemice medii și frecvenței cardiace și printr-o scădere a concentrațiilor circulante de aldosteron și, respectiv de noradrenalină. La acești pacienți cu insuficiență cardiacă, apariția hipotensiunii arteriale a fost dependentă de doză.

Studii clinice la pacienți cu hipertensiune arterială

În studii clinice controlate, administrarea losartanului o dată pe zi la pacienți cu hipertensiune arterială esențială ușoară până la moderată a determinat scăderi semnificative statistice ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Măsurarea tensiunii arteriale la 24 ore după administrarea dozei, comparativ cu 5-6 ore după administrarea dozei a demonstrat scăderea tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 ore; ritmul natural diurn a fost păstrat. Scăderea tensiunii arteriale la sfârșitul perioadei dinaintea următoarei doze a fost 70-80% din efectul observat la 5-6 ore după administrarea dozei.

Întreruperea tratamentului cu losartan la pacienții hipertensivi nu a determinat o creștere brutală a tensiunii arteriale (rebound). În profida scăderii semnificative a tensiunii arteriale, administrarea de losartan nu a avut efect semnificativ clinic asupra frecvenței cardiace.

Eficacitatea losartanului este similară la bărbați și femei și la pacienții hipertensivi mai tineri (cu vârsta sub 65 ani) și cei vârstnici.

Studiul LIFE

Studiul LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) a fost un studiu clinic randomizat, triplu-orb, cu comparator activ, efectuat la 9193 pacienți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani, cu hipertrofie ventriculară stângă documentată ECG. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra o dată pe zi losartan 50 mg sau atenolol 50 mg. În cazul în care tensiunea arterială propusă ($<140/90$ mm Hg) nu a fost atinsă, inițial s-a adăugat la tratament hidroclorotiazidă (12,5 mg) și, dacă a fost necesar, s-a crescut ulterior doza de losartan sau atenolol la 100 mg o dată pe zi. Dacă a fost necesar pentru atingerea tensiunii arteriale țintă, au fost adăugate alte antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA, antagoniștilor angiotensinei II sau beta-blocantelor.

Durata medie a perioadei de urmărire a fost 4,8 ani.

Criteriul principal final de evaluare a fost compus din morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, măsurat fiind printr-o reducere a incidenței combinate a decesului de cauză cardiovasculară, accidentului vascular cerebral și infarctului miocardic. Tensiunea arterială a fost scăzută în mod semnificativ la valori similare în cele două grupuri. Pentru pacienții la care criteriul principal final de evaluare compus a fost atins, tratamentul cu losartan a determinat o reducere a riscului cu 13% ($p=0,021$, interval de încredere 95% 0,77-0,98) comparativ cu atenololul. Aceasta a fost atribuită în principal unei reduceri a incidenței accidentului vascular cerebral. Tratamentul cu losartan a redus riscul de accident vascular cerebral cu 25% comparativ cu atenololul ($p=0,001$, interval de încredere 95% 0,63-0,89). Ratele pentru decesul de cauză cardiovasculară și pentru infarctul miocardic nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este un diuretic din clasa tiazide. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este complet cunoscut. Tiazidele acționează asupra mecanismului renal tubular de reabsorbție electrolică crescând în mod direct excreția sodiului și clorului în cantități aproximativ echivalente. Acțiunea diuretică a hidroclorotizidei reduce volumul plasmatic, crește activitatea reninei plasmatice și crește secreția de aldosteron, având drept consecință creșteri ale potasiului urinar și pierderi de bicarbonat, și scăderi ale potasiului seric. Legătura renină-aldosteron este mediată de angiotensina II și, de aceea, administrarea în asociere a unui antagonist al receptorilor de angiotensină II tinde să anuleze pierderile de potasiu asociate administrării de diuretice tiazidice.

După administrarea orală, diureza se instalează în 2 ore, cu efect maximal la aproximativ 4 ore și durează aproximativ 6 până la 12 ore, efectul antihipertensiv persistând până la 24 ore.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Losartan

După administrarea orală, losartanul este bine absorbit și este metabolizat la primul pasaj, formând un metabolit activ, acidul carboxilic și alți metaboliți inactivi. Biodisponibilitatea sistemică a comprimatelor de losartan este de aproximativ 33%. Media concentrațiilor plasmatice maxime ale losartanului și ale metabolitului său activ este atinsă la 1 oră și, respectiv, la 3-4 ore. Atunci când medicamentul a fost administrat cu o masă standard, nu s-a observat un efect clinic semnificativ asupra profilului concentrațiilor plasmatice ale losartanului.

Distribuția

Losartan

Atât losartanul cât și metabolitul său activ se leagă $\geq 99\%$ de proteinele plasmatice, în special de albumine. Volumul de distribuție al losartanului este de 34 l. Studii efectuate la șobolan au arătat că losartanul traversează foarte puțin, chiar deloc, bariera hematoencefalică.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida traversează bariera fetoplacentară dar nu și pe cea hematoencefalică și este excretată în lapte.

Metabolizarea

Losartan

Aproximativ 14% dintr-o doză de losartan administrată intravenos sau oral este transformată în metabolitul său activ. După administrarea orală sau intravenoasă de losartan potasiu marcat radioactiv cu ^{14}C , radioactivitatea plasmatică circulantă este atribuită losartanului și metabolitului său activ. La aproximativ 1% dintre subiecții studiați s-a observat o conversie minimă a losartanului în metabolitul său activ.

În afară de metabolitul activ se formează și metaboliți inactivi, incluzând doi metaboliți principali formați prin hidroxilarea lanțului lateral butilic și un metabolit secundar, un glucurononconjugat de N-2 tetrazol.

Eliminarea

Losartan

Clearance-ul plasmatic al losartanului și al metabolitului său activ este de aproximativ 600 ml/min și, respectiv de 50 ml/min. Clearance-ul renal al losartanului și al metabolitului său activ este de aproximativ 74 ml/min și, respectiv de 26 ml/min. Când losartanul este administrat pe cale orală, aproximativ 4% din doză este excretată nemodificată prin urină și aproximativ 6% din doză este

excretată prin urină sub formă de metabolit activ. Farmacocinetica losartanului și a metabolitului său activ evoluează liniar la doze orale de losartan potasic de până la 200 mg.

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice ale losartanului și ale metabolitului său activ scad poliexponențial cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 2 ore și, respectiv, 6-9 ore. În timpul administrării o dată pe zi a 100 mg, nici losartanul și nici metabolitul său activ nu se acumulează semnificativ în plasmă.

La eliminarea losartanului și a metabolitelor săi contribuie atât excreția biliară cât și cea urinară. După administrarea la om a unei doze orale de losartan marcat radioactiv ^{14}C , aproximativ 35% din radioactivitate este regăsită în urină și 58% în fecale.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida nu este metabolizată dar este eliminată rapid prin rinichi. Atunci când concentrațiile plasmatice au fost urmărite pe o perioadă de cel puțin 24 ore, s-a observat că timpul de înjumătățire plasmatică variază între 5,6 și 14,8 ore. Cel puțin 61% din doza orală se elimină nemodificată după 24 ore.

Grupe speciale de pacienți

Losartan-Hidroclorotiazidă

La pacienții hipertensivi vârstnici, concentrațiile plasmatice ale losartanului și ale metabolitului său activ și absorbția hidroclorotiazidei nu sunt diferite în mod semnificativ față de cele ale pacienților hipertensivi tineri.

Losartan

După administrarea orală la pacienți cu ciroză hepatică alcoolică ușoară până la moderată, concentrațiile plasmatice ale losartanului și ale metabolitului său activ au fost de 5 ori, respectiv 1,7 ori mai mari decât cele observate la bărbați voluntari tineri.

Nici losartanul și nici metabolitul său activ nu pot fi eliminați prin hemodializă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind genotoxicitatea și carcinogenitatea. Toxicitatea potențială a combinației losartan/hidroclorotiazidă după administrarea orală a fost evaluată în studii de toxicitate cronică cu durată de până la șase luni, efectuate la șobolan și câine, iar modificările observate în cadrul studiilor efectuate cu această asociere au fost determinate în principal de componenta losartan. Administrarea combinației losartan/hidroclorotiazidă a derminat o scădere a parametrilor seriei eritrocitare (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), o creștere a valorii N-ureei serice, o scădere a greutateii inimii (fără o corelație histologică) și modificări gastro-intestinale (leziuni ale membranei mucoase, ulcerații, eroziuni, hemoragii). Nu au existat dovezi de teratogenitate la șobolani sau iepuri tratați cu asocierea losartan/hidroclorotiazidă. Atunci când femelele au fost tratate înainte de și în tot cursul perioadei de gestație, a fost observată toxicitate fetală la șobolani, evidențiată printr-o creștere ușoară a incidenței coastelor supranumerare la generația F₁. Așa cum s-a observat în studii efectuate cu losartan în monoterapie, reacțiile adverse fetale și neonatale, incluzând toxicitate renală și deces fetal, au apărut atunci când femelele gestante de șobolan au fost tratate cu asocierea losartan/hidroclorotiazidă în faza tardivă a perioadei de gestație și/sau în timpul alăptării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

Fiecare comprimat conține următorii excipienți:

celuloză microcristalină (E460),
lactoză monohidrat,
amidon de porumb pregelatinizat,
stearat de magneziu (E572),
hidroxipropilceluloză (E463),
hipromeloză (E464).

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

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

și Cozaar Comp 100 mg/25 mg conține 8,48 mg (0,216 mEq) de potasiu.

De asemenea, Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg și Cozaar Comp 100 mg/25 mg conțin dioxid de titan (E171), lac de aluminiu galben de chinolină (E104) și ceară Carnauba (E903)

De asemenea, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg conține: concentrat de culoare albă (sau componentele individuale ale concentratului: hidroxipropilceluloză, hipromeloză și dioxid de titan) și ceară Carnauba.

De asemenea, Cozaar Comp 100 mg/25 mg conține: dioxid de titan (E171), lac de aluminiu galben de chinolină (E104) și ceară Carnauba (E903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

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

3 ani

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg:

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original. A se ține blisterul în cutie și a se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg - ambalaje cu blistere din PVC-PE-PVDC și folie de aluminiu conținând 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 sau 280 comprimate. Flacoane din PEÎD a 100 comprimate.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg - ambalaje cu blistere din PVC-PE-PVDC și folie de aluminiu conținând 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 comprimate. Flacoane din PEÎD a 100 comprimate.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg - ambalaje cu blistere din PVC-PE-PVDC și folie de aluminiu conținând 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 sau 280 comprimate. Flacoane din PEÎD a 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

<{ZZ/LL/AAAA}> <{ZZ luna AAAA}>

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru blistere Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

Losartan și hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține losartan potasic 50 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 sau 280 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original. A se ține blisterul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister pentru Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg

Losartan și hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru flaconul PEÎD al Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

Losartan și hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține losartan potasic 50 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Eticheta de flacon pentru flaconul PEÎD al Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg comprimate filmate

Losartan și hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține losartan potasic 50 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

N/A

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru blistere Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimate filmate

Losartan și hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține losartan potasic 100 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 sau 280 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original. A se ține blisterul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister pentru Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg

Losartan și hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru flaconul PEÎD al Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimate filmate

Losartan și hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține losartan potasic 100 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Eticheta de flacon pentru flaconul PEÎD al Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg comprimate filmate

Losartan și hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține losartan potasic 100 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

N/A

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru blistere Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimate filmate

Losartan și hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține losartan potasic 100 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 sau 280 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original. A se ține blisterul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister pentru Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 100 mg/25 mg

Losartan și hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru flaconul PEÎD al Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimate filmate

Losartan și hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține losartan potasic 100 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Eticheta de flacon pentru flaconul PEÎD al Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cozaar Comp 100 mg/25 mg comprimate filmate

Losartan și hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține losartan potasic 100 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

N/A

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

COZAAR COMP **comprimate filmate** **losartan potasic și hidroclorotiazidă**

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Cozaar Comp și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Cozaar Comp
3. Cum să luați Cozaar Comp
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cozaar Comp
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE COZAAR COMP ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Cozaar Comp este o combinație între un antagonist al receptorilor de angiotensină II (losartan) și un diuretic (hidroclorotiazidă).

Cozaar Comp este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale (presiune sanguină crescută)

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI COZAAR COMP

Nu utilizați Cozaar Comp

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la losartan, hidroclorotiazidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la alte substanțe derivate de sulfonamidă (de exemplu alte tiazide, unele medicamente antibacteriene cum este co-trimoxazol, întrebați medicul dumneavoastră în cazul în care nu sunteți sigur)
- dacă sunteți, considerați că ați putea fi sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi și „Sarcina și alăptarea”)
- dacă alăptați
- dacă aveți afectare severă a funcției hepatice
- dacă aveți afectare severă a funcției renale sau rinichii dumneavoastră nu produc deloc urină
- dacă aveți valori scăzute ale potasiului, valori scăzute ale sodiului sau valori crescute ale calciului care nu pot fi corectate prin tratament
- dacă suferiți de gută

Aveți grijă deosebită când utilizați Cozaar Comp

- dacă ați avut în trecut edem al feței, buzelor, gâtului sau limbii
- dacă utilizați diuretice (medicamente care cresc diureza)
- dacă urmați o dietă cu restricție de sare
- dacă aveți sau ați avut vărsături și/sau diaree severe
- dacă aveți insuficiență cardiacă
- dacă arterele de la nivelul rinichilor sunt îngustate (stenoză de arteră renală) sau aveți un singur rinichi funcțional, sau ați suferit recent un transplant renal
- dacă aveți îngustarea arterelor (ateroscleroză), angină pectorală (durere în piept datorită funcției cardiace deficitare)
- dacă aveți „stenoză de valvă aortică sau mitrală” (îngustarea valvelor inimii) sau „cardiomiopatie hipertrofică” (o boală care determină îngroșarea musculaturii inimii)
- dacă sunteți diabetic
- dacă ați prezentat gută
- dacă aveți sau ați avut o afecțiune alergică, astm bronșic sau o afecțiune care determină dureri articulare, erupții trecătoare pe piele și febră (lupus eritematos sistemic)
- dacă aveți valori crescute ale calciului sau valori scăzute ale potasiului sau urmați o dietă cu restricție de potasiu
- dacă urmează să fiți supus unei anestezii (chiar și cea de la stomatologie) sau înainte de intervenția chirurgicală, sau dacă trebuie să efectuați teste pentru verificarea funcției paratiroidiene, trebuie să spuneți medicului sau personalului medical despre faptul că utilizați comprimate de losartan potasic și hidroclorotiazidă
- dacă suferiți de hiperaldosteronism primar (un sindrom asociat cu secreție crescută a hormonului aldosteron de către glanda suprarenală, determinat de o anomalie în interiorul glandei).

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamentele diuretice, cum este hidroclorotiazida conținută în Cozaar Comp, pot interacționa cu alte medicamente. Medicamentele conținând litiu nu trebuie luate în asociere cu Cozaar Comp fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră. Pot fi necesare precauții speciale (de exemplu analize de sânge) dacă utilizați suplimente de potasiu, substituenți de sare conținând potasiu sau medicamente care economisesc potasiul, alte diuretice („medicamente care cresc diureza”), unele laxative, medicamente pentru tratamentul gutei, medicamente care controlează ritmul cardiac sau medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale sau insulină). De asemenea, este important ca medicul dumneavoastră să știe dacă utilizați alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru calmarea durerilor, medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice sau medicamente pentru tratamentul artritei, rășini utilizate pentru a reduce colesterolul crescut, cum este colestiramina, medicamente care relaxează musculatura dumneavoastră, comprimate pentru inducerea somnului; medicamente opioide cum este morfina, „amine presoare” cum este adrenalina sau alte medicamente din aceeași clasă; (antidiabetice orale sau insulină).

De asemenea, atunci când este planificată utilizarea substanțelor de contrast iodate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră despre utilizarea Cozaar Comp.

Utilizarea Cozaar Comp cu alimente și băuturi

Se recomandă să nu consumați alcool etilic în timpul utilizării acestor comprimate: alcoolul etilic și comprimatele Cozaar Comp își pot amplifica reciproc reacțiile adverse. Regimul alimentar cu cantități excesive de sare poate neutraliza efectul comprimatelor Cozaar Comp. Comprimatele Cozaar Comp pot fi administrat cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să utilizați Cozaar Comp în primele 12 săptămâni de sarcină și nu trebuie utilizat deloc după a 13-a săptămână de sarcină, deoarece utilizarea sa în timpul sarcinii poate fi dăunătoare copilului.

Dacă deveniți gravidă în timpul tratamentului cu Cozaar Comp, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Trecerea la un tratament alternativ adecvat trebuie realizată înainte planificării sarcinii.

Nu trebuie să utilizați Cozaar Comp dacă alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Utilizarea la copii și adolescenți

Nu există experiență privind utilizarea Cozaar Comp la copii. De aceea, Cozaar Comp nu trebuie administrat la copii.

Utilizarea la pacienți vârstnici

Cozaar Comp acționează la fel de bine și este la fel de bine tolerat la majoritatea pacienților adulți vârstnici și mai tineri. Cei mai mulți pacienți vârstnici necesită aceeași doză ca și pacienții mai tineri.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Când începeți tratamentul cu acest medicament, nu trebuie să efectuați activități care pot necesita atenție deosebită (de exemplu conducerea unui automobil sau folosirea de utilaje periculoase) până când aflați cum tolerați medicamentul dumneavoastră.

Informații importante privind unele componente ale Cozaar Comp

Cozaar Comp conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI COZAAR COMP

Utilizați întotdeauna Cozaar Comp exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide doza corespunzătoare de Cozaar Comp în funcție de starea dumneavoastră și de utilizarea altor medicamente. Este important să continuați să utilizați Cozaar Comp pe toată perioada recomandată de către medicul dumneavoastră, pentru a menține un control constant al tensiunii dumneavoastră arteriale.

Tensiune arterială crescută

Pentru majoritatea pacienților cu tensiune arterială crescută doza uzuală de Cozaar Comp recomandată pentru a controla tensiunea arterială pe o perioadă de 24 ore, este de 1 comprimat Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg în fiecare zi. Aceasta poate fi crescută la 2 comprimate filmate de Losartan/Hidroclorotiazidă 50 mg/12,5 mg o dată pe zi sau înlocuită cu 1 comprimat filmat de Losartan/Hidroclorotiazidă 100 mg/25 mg (o concentrație mai puternică) o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 2 comprimate filmate de Losartan/Hidroclorotiazidă 50 mg/12,5 mg o dată pe zi sau 1 comprimat filmat de Losartan/Hidroclorotiazidă 100 mg/25 mg o dată pe zi.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Cozaar Comp

În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, astfel încât să poată fi acordată imediat asistență medicală. Supradozajul poate determina scăderea bruscă a tensiunii arteriale, palpitații, puls încetinit, modificări ale compoziției sângelui și deshidratare.

Dacă uitați să utilizați Cozaar Comp

Încercați să utilizați Cozaar Comp zilnic, așa cum a fost prescris. Cu toate acestea, dacă omiteți o doză, nu luați o doză suplimentară. Reveniți doar la schema obișnuită de administrare.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, comprimatele Cozaar Comp pot provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă prezentați următoarele simptome, opriți administrarea comprimatelor Cozaar Comp și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la secția de urgențe a celui mai apropiat spital:

O reacție alergică severă (erupții trecătoare pe piele, mâncărime, edemul feței, buzelor, gurii sau gâtului care poate determina dificultăți de înghițire și de respirație).

Aceasta este o reacție adversă gravă, dar rară, care afectează mai mult de 1 din 10000 pacienți, dar mai puțin de 1 din 1000 pacienți. Este posibil să aveți nevoie de îngrijiri medicale de urgență sau de spitalizare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate:

Frecvente (afectând mai puțin de 1 persoană din 10, dar mai mult de 1 persoană din 100):

- Tuse, infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, congestie nazală, sinuzită, afectare a sinusurilor,
- Diaree, dureri abdominale, greață, indigestie,
- Crampe sau dureri musculare, dureri de picioare, dureri de spate,
- Insomnie, cefalee, amețală,
- Slăbiciune, oboseală, dureri în piept,
- Creșterea concentrațiilor potasiului (care poate determina un ritm cardiac neobișnuit), scăderea concentrațiilor de hemoglobină.

Mai puțin frecvente (afectând mai puțin de 1 persoană din 100, dar mai mult de 1 persoană din 1000):

- Anemie, pete roșii sau brune pe piele (uneori în special pe picioare, gambe, brațe și fese, cu dureri articulare, edeme ale mâinilor și picioarelor și dureri gastrice), vânătăi, scăderea numărului de celule sanguine albe, tulburări de coagulare și echimoze,
- Scăderea poftei de mâncare, creșterea valorilor acidului uric sau criză de gută, creșterea glicemiei, valori anormale ale electroliților sanguini,
- Anxietate, nervozitate, stare panicoasă (atacuri de panică recurente), confuzie, depresie, vise neobișnuite, tulburări de somn, somnolență, afectarea memoriei,
- Întepături și furnicături sau senzații similare, dureri ale extremităților, tremor, migrenă, leșin,
- Vedere încețoșată, senzație de arsuri sau întepături oculare, conjunctivită, afectarea câmpului vizual, vederea lucrurilor în galben,
- Țiuituri, bâzâit, zgomote puternice sau pocnituri în urechi,
- Tensiune arterială scăzută, care poate fi asociată cu modificări ale posturii (senzație de ușoară durere de cap sau de slăbiciune la ridicarea în picioare, angină (durere în piept), ritm cardiac

- anormal, accident vascular cerebral (accident ischemic tranzitor - AIT, „accident vascular cerebral minor”), infarct miocardic, palpitații,
- Inflamația vaselor de sânge, adesea asociată cu erupție trecătoare pe piele sau vânătăi,
 - Durere în gât, senzație de lipsă de aer, bronșită, pneumonie, apă la plămâni (care determină dificultate de respirație), sângerare nazală, secreții nazale, congestie,
 - Constipație, gaze, disconfort la nivelul stomacului, spasme gastrice, vărsături, senzație de uscăciunea gurii, inflamația glandelor salivare, durere dentară,
 - Icter (colorarea în galben a albului ochilor și pielii), inflamația pancreasului,
 - Urticarie, mâncărime, inflamația pielii, erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, sensibilitate la lumină, piele uscată, înroșirea feței, transpirații, căderea părului,
 - Dureri ale brațelor, umerilor, șoldurilor, genunchilor sau altor articulații, edem la nivel articular, rigiditate, slăbiciune musculară,
 - Urinare frecventă inclusiv noaptea, funcție renală anormală inclusiv inflamația rinichilor, infecție urinară, glucoză în urină,
 - Scăderea apetitului sexual, impotență,
 - Edem la nivelul feței, febră.

Rare (la mai mult de 1 din 10000 pacienți și la mai puțin de 1 din 1000 pacienți):

- Hepatită (inflamația ficatului), teste funcționale hepatice anormale

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ COZAAR COMP

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Cozaar Comp după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra Cozaar Comp în ambalajul original.

A se ține flaconul bine închis. A se ține blisterul în cutie. Nu deschideți blisterul decât atunci când sunteți pregătit să luați medicamentul.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Cozaar Comp

Substanțele active sunt losartan potasic și hidroclorotiazidă.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg conține substanțele active losartan potasic 50 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg conține substanțele active losartan potasic 100 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg conține substanțele active losartan potasic 100 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg și Cozaar Comp 100 mg/25 mg conțin următorii excipienți: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, amidon de porumb pregelatinizat, stearat de magneziu, hidroxipropilceluloză, hipromeloză.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg conține 4,24 mg (0,108 mEq) de potasiu. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg și Cozaar Comp 100 mg/25 mg conțin 8,48 mg (0,216 mEq) de potasiu.

De asemenea, Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg și Cozaar Comp 100 mg/25 mg conțin dioxid de titan (E171), lac de aluminiu galben de chinolină (E104) și ceară Carnauba (E903).

De asemenea, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg conține: concentrat de culoare albă [sau componentele individuale ale concentratului: hidroxipropilceluloză (E463), hipromeloză (E464) și dioxid de titan(E171)] și ceară Carnauba (E903).

Cum arată Cozaar Comp și conținutul ambalajului

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate cu linie mediană gravată sau fără linie mediană gravată.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate fără linie mediană gravată.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg este furnizat sub formă de comprimate filmate fără linie mediană gravată.

Cozaar Comp este furnizat în următoarele mărimi de ambalaj:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg - ambalaje cu blistere din PVC-PE-PVDC și folie de aluminiu conținând 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 sau 280 comprimate. Flacoane din PEÎD a 100 comprimate.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg - ambalaje cu blistere din PVC-PE-PVDC și folie de aluminiu conținând 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 comprimate. Flacoane din PEÎD a 100 comprimate.

Cozaar Comp 100 mg/25 mg - ambalaje cu blistere din PVC-PE-PVDC și folie de aluminiu conținând 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 sau 280 comprimate. Flacoane din PEÎD a 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

<A se completa la nivel național>

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale AEE sub următoarele denumiri:

Austria	Cosaar Plus - Filmtabletten
Austria	Fortzaar-Filmtabletten
Belgia	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgia	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Belgia	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgia	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG
Bulgaria	Hyzaar
Cipru	FORTZAAR
Cipru	HYZAAR
Danemarca	Cozaar Comp.

Danemarca	Cozaar Comp. Forte
Danemarca	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg
Danemarca	Fortzaar
Estonia	HYZAAR
Estonia	FORTZAAR
Finlanda	Cozaar Comp
Finlanda	Cozaar Comp Forte
Franța	Fortzaar
	100 mg/25 mg film-coated tablets
Franța	Hyzaar
	100 mg/25 mg film-coated tablets
Franța	Fortzaar
	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Franța	Hyzaar
	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Franța	Fortzaar
	100 mg/12,5 mg film-coated tablets
Germania	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Germania	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Germania	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdabletten
Germania	FORTZAAR 100/25 mg Filmdabletten
Germania	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdabletten
Germania	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdabletten
Grecia	HYZAAR
Grecia	HYZAAR 100/25
Ungaria	Hyzaar 50/12.5 mg
Ungaria	Hyzaar Forte 100/25 mg
Irlanda	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets
Irlanda	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets
Italia	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg comprime rivestite con film
Italia	HIZAAR 100 mg + 25 mg comprime rivestite con film
Italia	FORZAAR 100 mg + 25 mg comprime rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg comprime rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg comprime rivestite con film
Italia	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg comprime rivestite con film
Italia	LOSAZID 100 mg + 25 mg comprime rivestite con film
Letonia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;
Letonia	Fortzaar 100 mg/25 mg
Lituania	FORTZAAR
	(Losartan/Hydrochlorothiazide)
Lituania	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)
Luxemburg	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Luxemburg	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Luxemburg	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg
Luxemburg	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg
Malta	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg
	pilloli miksija b’rita

Malta	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita
Malta	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita
Olanda	Cozaar Plus 100/12,5
Olanda	Fortzaar 100/25
Olanda	Hyzaar 50/12,5
Polonia	HYZAAR
Polonia	HYZAAR FORTE
Portugalia	COZAAR Plus
Portugalia	FORTZAAR
Portugalia	SIAARA
Portugalia	LORTAAN Plus
Portugalia	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst
România	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate
România	FORTZAAR® 100/25 mg, comprimate filmate
Slovenia	HYZAAR
Slovenia	FORTZAAR
Spania	Cozaar Plus
Spania	Fortzaar
Suedia	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Suedia	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Suedia	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Marea Britanie	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS
Marea Britanie	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS
Marea Britanie	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets
Islanda	COZAAR-COMP 50/12.5MG
Islanda	COZAAR-COMP Forte
Islanda	COZAAR-COMP 100/12.5MG
Norvegia	Cozaar Comp
Norvegia	Cozaar Comp Forte

Acest prospect a fost aprobat în