

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
		Losartankalium och hydroklortiazid			
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Austria	Cosaar Plus - Filmdragerad	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien Austria	Fortzaar-Filmdragerad	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels Belgium	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels Belgium	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgium	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgium	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Bulgarien	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Hyzaar	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Cypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Cypern	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar Comp.	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar Comp. Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands	Fortzaar	100 mg losartan potassium – 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estonia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46, Tallinn 11415, Estonia	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Fortzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Hyzaar 100 mg/25 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Fortzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Hyzaar 50 mg/12,5 mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08 France	Fortzaar 100 mg/12,5 mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmtabletten	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdragerad	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar Germany	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdragerad	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	FORTZAAR 100/25 mg Filmdragerad	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH Lindenplatz 1 85540, Haar, Germany	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdragerad	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdragerad	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	HYZAAR 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Ungern	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Hyzaar 50/12.5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Ungern	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Hyzaar Forte 100/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Irland	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, United Kingdom	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg comprese rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	HIZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	FORZAAR 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rome, Italy	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg comprese rivestite con film	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- viale Shakespeare 47 , 00144 Rome, Italy	LOSAZID 100 mg + 25 mg comprese rivestite con film	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Lettland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Fortzaar 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	FORTZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Litauen	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	HYZAAR (Losartan/Hydrochlorothiazide)	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B- 1180 Brussels, Belgium	LOORTAN PLUS FORTE 100 mg/25 mg	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Luxemburg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN PLUS 50 mg/12,5 mg	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, United Kingdom	"Cozaar Comp" 50/12.5 mg pilloli miksija b'rita	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, United Kingdom	"Cozaar Comp" 100/25 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, United Kingdom	"Cozaar Comp" 100/12,5 mg pilloli miksija b'rita	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar Plus 100/12,5	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Fortzaar 100/25	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Hyzaar 50/12,5	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	HYZAAR FORTE	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Polen	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR Plus	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Heptafarma- Companhia Farmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	SIAARA	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN Plus	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Frosst Portuguesa – Produtos Farmacêuticos, Lda. Quinte da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d’Arcos, Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Rumänien	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 potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Rumänien	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 potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	HYZAAR	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Slovenien	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Smartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	FORTZAAR	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar Plus	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Fortzaar	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets	100 mg losartan potassium - 12.5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	COZAAR-COMP 50/12.5MG	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	COZAAR-COMP Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Island	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	COZAAR-COMP 100/12.5MG	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Norge	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp	50 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Norge	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp	100 mg losartan potassium - 12,5 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning
Norge	MSD BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem The Netherlands	Cozaar Comp Forte	100 mg losartan potassium - 25 mg hydrochlorothiazide	Filmdragerad tablett	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV COZAAR COMP MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Cozaar Comp och Cozaar Comp Forte (losartan/hydroklortiazid) har inkluderats i den förteckning över produkter för vilka produktresuméer ska harmoniseras som har utarbetats av CMD(h), enligt artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse. På grund av skillnader i de nationella beslut om godkännande av ovannämnda läkemedel (och deras synonymer) som fattats av medlemsstater hänsköt Danmark ärendet till CHMP/EMEA:s sekretariat enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse för att lösa skillnader i de nationellt godkända produktresuméerna och därigenom harmonisera de skiljaktiga produktresuméerna i hela EU.

Losartan är en oralt aktiv angiotensin II-receptorantagonist som verkar på receptorsubtypen AT1 och därmed blockerar effekten av angiotensin II i RAS-systemet (renin-angiotensin). Hydroklortiazid (HCTZ) är ett tiaziddiuretikum som även har använts som ett antihypertensivt medel. HCTZ har en diuretisk effekt som ger mindre plasmavolym, vilket resulterar i ökad plasmareninaktivitet, ökad utsöndring av aldosteron, ökad förlust av urin K⁺ och HCO₃⁻ samt minskad plasma K⁺.

De delar som skilde sig mest åt i de befintliga produktresuméerna var avdelning 4.1 Terapeutiska indikationer, avdelning 4.3 Kontraindikationer och avdelning 4.4 Varningar och försiktighetsmått.

Terapeutiska indikationer (avdelning 4.1 i produktresumén)

- Behandling av essentiell hypertoni hos patienter för vilka blodtrycket inte kontrolleras tillfredsställande enbart genom monoterapi med hydroklortiazid eller losartan

Effekt och säkerhet har fastställts för indikationen ”Behandling av essentiell hypertoni hos patienter för vilka blodtrycket inte kontrolleras tillfredsställande enbart genom monoterapi med hydroklortiazid eller losartan”. CHMP ansåg därför att denna indikation är godtagbar.

- Som första behandling hos patienter med måttlig till svår hypertoni och hos patienter med hög eller mycket hög vänsterkammarhypertrofi

CHMP fann att nytta/riskförhållandet för indikationen initial behandling av hypertoni med den fasta doskombinationen (FDC) inte är positivt och att denna indikation därför inte är godtagbar.

Tillgängliga uppgifter visar inte att en första behandling med FDC skulle vara till fördel jämfört med ett stegvis tillvägagångssätt inom ramen för den godkända indikationen. Det fanns inte någon relevant skillnad vad gäller antalet patienter med allvarlig hypertoni som visade en relevant blodtryckssänkande effekt under de första 4 veckorna. Mer än 50 procent av de patienter som uppnådde målbloodtrycket på FDC inom 4 veckor behövde inte någon kombinationsbehandling. De här patienterna (9,4 procent) skulle ha blivit överbehandlade om de hade behandlats med FDC under lång tid. Jämfört med de endast 8,2 procent av patienter som kan uppnå målbloodtrycket något snabbare jämfört med ett stegvis tillvägagångssätt är nytta/riskförhållandet negativt både för patienter med allvarlig hypertoni och för patienter med lindrig till måttlig hypertoni.

Eftersom innehavaren av godkännandet för försäljning inte har lämnat in data som visar på en tydlig population för vilken FDC skulle vara till fördel vad gäller det kardiovaskulära utfallet kunde nytta/riskförhållandet för indikationen som första behandling bedömas, och denna indikation är inte godkänd av CHMP.

- Minskad risk för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos hypertoniska patienter med vänsterkammarhypertrofi

Under hänskjutningsförfarandet föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att indikationen skulle ändras så att ”kardiovaskulär morbiditet och mortalitet” ersätts med ”stroke”. LIFE-studien har redan bedömts, och detta har resulterat i att en mera omfattande indikation har registrerats, dvs.

minskningen av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (mätt som den samlade förekomsten av kardiovaskulära dödsfall, stroke och hjärtinfarkt) istället för enbart stroke. Det är denna indikation som sökanden för närvarande föreslår, och den har registrerats i 15 av EU:s medlemsstater. Skälen till denna bredare indikation är att LIFE-studien inte var en placebo-kontrollerad studie, som endast studerade effekterna på stroke jämfört med placebo, utan en aktivt kontrollerad studie, där en antihypertensiv (blodtryckssänkande) losartanbaserad behandling jämfördes med en atenololbaserad behandling med primär sammansatt endpoint bestående av kardiovaskulära dödsfall, stroke och hjärtinfarkt. Denna sammansatta endpoint kan betraktas som representativ för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, och har resulterat i denna indikation för många läkemedel som har diskuterats i CHMP (till exempel statiner).

När studien genomfördes hade det visats att betablockering, ensamt eller i kombination med diuretikum, minskade förekomsten av många kardiovaskulära händelser med 15–45 procent. I LIFE-studien noterades en ytterligare gynnsam effekt på stroke av den losartanbaserade behandlingsstrategin, och effekterna var likartade vad gäller hjärtinfarkt och kardiovaskulär mortalitet, vilket tyder på att betablockeringens påvisat gynnsamma effekter på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i allmänhet även gäller för losartan.

Sedan dess har atenolols gynnsamma effekter på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet ifrågasatts. En undersökning som nyligen publicerades i BMJ visar att just den förebyggande effekten av atenolol på stroke är mindre än för andra läkemedel mot hypertoni: RR på 1,26 (95 procents KI: 1,15–1,38). Den observerade 25-procentiga riskreduktionen med losartan jämfört med atenolol innebär därmed att losartan har en strokeförebyggande effekt i samma storleksordning som andra läkemedel mot hypertoni.

Därför, även om en majoritet av CHMP i plenum beslöt att den föreslagna indikationen för losartan som monoterapi kan godkännas och stöds med följande formulering: ”minskad risk för stroke hos hypertoniska patienter med vänsterkammarhypertrofi, dokumenterat med EKG”, gäller följande överväganden för FDC:

CHMP är bekymrat över att det inte finns några belegg för att vart och ett av de två ämnena i Cozaar Comp (losartan och HCTZ) bidrar till den indikation som ansökan gäller enligt *riktlinjerna för läkemedel med fasta doskombinationer*. I losartangruppen fick 44 procent av patienterna HCTZ; i atenololgruppen var det 38 procent. Innehavaren av godkännande för försäljning har inte inkommit med data som visar att de patienter som fick HCTZ hade en klinisk fördel när det gäller kliniska endpoints jämfört med dem som inte fick HCTZ. Innehavaren av godkännande för försäljning uppmanades att inkomma med data om säkerhet och effekt för dessa undergrupper av patienter (Losartan, Atenolol, Losartan + HCTZ, Atenolol + HCTZ) för att få ökad insikt om hur HCTZ bidrar till det samlade nytta/risikförhållandet. Dessutom anses det inte möjligt att godkänna en indikation som förebyggande för endast HCTZ som bygger på data från LIFE-studien.

Därför kom CHMP fann att nytta/risikförhållandet för indikationen *Minskad risk för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (eller risk för stroke) hos hypertoniska patienter med vänsterkammarhypertrofi* är negativt och att denna indikation inte kan godkännas för FDC.

Avdelning 4.3 Kontraindikationer

CHMP ansåg att följande kontraindikationer bör ingå i produktresumén i alla medlemsstater: svårt nedsatt njurfunktion; elektrolytstörningar som till exempel hyponatremi, hypokalemi, hyperkalcemi; hyperurikemi; graviditet och amning; Lapp-laktas-brist; leverinsufficiens; Addisons sjukdom. Gruppen för arbetsdelning inom pediatrik har fortfarande inte avslutat sitt arbete, och en definitiv formulering om studier på barn och ungdomar kan endast utarbetas efter att detta arbete har avslutats.

Avdelning 4.4. Varningar och försiktighetsmått:

CHMP ansåg att följande varningar bör ingå i produktresumén i alla medlemsstater: hemodialys; svarta patienter; obstruktiv klaffsjukdom; operation/anestesi. Gruppen för arbetsdelning inom pediatrik

har fortfarande inte avslutat sitt arbete, och en definitiv formulering om studier på barn och ungdomar kan endast utarbetas efter att detta arbete har avslutats.

Graviditet och amning

CHMP ansåg att den ordalydelse i produktresumén som gäller graviditet och amning (avdelningarna 4.3, 4.4 och 4.6) bör ändras så att utfallet av rapporten från arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP) om ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister samt rekommendationerna om användning under graviditetens första trimester (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007) inkluderas. Graviditet och amning skall kontraindikerats och en lämplig ordalydelse skall införas i avdelningarna 4.3, 4.4 och 4.6 i produktresumén samt i relevanta avdelningar i bipacksedeln.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉER, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

CHMP rekommenderar ändring av de godkännanden för försäljning av Cozaar Comp med synonymer för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel finns i bilaga III (se bilaga I) av följande skäl:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresuméer, märkning och bipacksedel.
- Produktresuméer, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den framlagda dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.
- CHMP beslutade att godkännandet för försäljning kunde harmoniseras för följande indikation:
 - Behandling av hypertoni hos patienter för vilka blodtrycket inte kontrolleras tillfredsställande med losartan eller hydroklortiazid.
- CHMP har kommit fram till att uppgifterna inte stöder följande indikationer och att dessa därför ska avlägsnas från godkännandet för försäljning:
 - Som första behandling hos patienter med måttlig till svår hypertoni och hos patienter med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk.
 - Minskning av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (eller risk för stroke) hos hypertoniska patienter med vänsterkammarhypertrofi.
- Graviditet och amning bör vara kontraindicerade och lämpliga formuleringar infogas i avdelningarna 4.3, 4.4 och 4.6 i produktresumén, och relevanta avdelningar i bipacksedeln.

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar Comp och associerade namn (se bilaga I) 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar Comp och associerade namn (se bilaga I) 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar Comp Forte och associerade namn (se bilaga I) 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

[Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
En tablett innehåller 50 mg losartan (som kaliumsalt) och 12,5 mg hydroklorotiazid (HCTZ) som aktiva innehållsämnen.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
En tablett innehåller 100 mg losartan (som kaliumsalt) och 12,5 mg hydroklorotiazid (HCTZ) som aktiva innehållsämnen.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
En tablett innehåller 100 mg losartan (som kaliumsalt) och 25 mg hydroklorotiazid (HCTZ) som aktiva innehållsämnen.

Hjälpämne

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
En tablett innehåller 63,13 mg laktosmonohydrat.
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
En tablett innehåller 88,40 mg laktosmonohydrat.
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
En tablett innehåller 126,26 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

[Kompletteras nationellt]

3. LÄKEMEDELIFORM

Filmdragerade tabletter.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg
Gul, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 717 och den andra sidan slät eller skårad.
Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg
Vit, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 745 och den andra sidan slät.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg
Ljusgul, oval, filmdragerad tablett, med ena sidan märkt 747 och den andra sidan slät.

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll med losartan eller hydroklortiazid i monoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte kan användas tillsammans med andra blodtryckssänkande läkemedel.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte tabletter ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte kan tas med eller utan föda.

Hypertoni

Losartan och hydroklortiazid ska inte användas som inledande behandling, utan hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll vid behandling med losartankalium eller hydroklortiazid i monoterapi.

Dostitrering med de individuella komponenterna (losartan och hydroklortiazid) rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas hos patienter med otillräcklig blodtryckskontroll.

Vanlig underhållsdos av Cozaar Comp är en tablett Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) en gång dagligen. För de patienter som inte svarar tillräckligt på Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg kan dosen ökas till en tablett Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) en gång dagligen. Den maximala dosen är en tablett Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg en gång dagligen. Blodtryckssänkande effekt uppnås vanligen inom 3 till 4 veckor efter påbörjad behandling. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) finns tillgängliga för de patienter som titreras upp till 100 mg Cozaar Comp och som behöver ytterligare blodtryckskontroll.

Patienter med nedsatt njurfunktion och patienter i hemodialys

Ingen initial dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (dvs kreatininclearance 30-50 ml/min). Losartan- och hydroklortiazidtabletter rekommenderas inte till patienter som genomgår hemodialys. Losartan/HCTZ-tabletter ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (dvs kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Patienter med minskad blodvolym

Salt- och vätskebrist bör korrigeras före behandling med losartan/HCTZ-tabletter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Losartan/HCTZ är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig hos äldre.

Barn och ungdomar (<18 år)

Data på barn och ungdomar saknas. Losartan /hydroklortiazid bör därför inte ges till barn och ungdomar.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot losartan, sulfonamidderivat (som hydroklortiazid) eller mot något hjälpämne
- terapiresistent hypokalemi eller hyperkalcemi

- kraftigt nedsatt leverfunktion; gallstas och gallvägsobstruktion
- refraktär hyponatremi
- symtomatisk hyperurikemi/gikt
- andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6).
- amning (se avsnitt 4.6)
- kraftigt nedsatt njurfunktion (dvs kreatininclearance <30 ml/min)
- anuri.

4.4 Varningar och försiktighet

Losartan

Angioödem

Patienter med angioödem i anamnesen (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) bör följas noggrant (se avsnitt 4.8).

Hypotoni vid elektrolyt-/vätskerubbningar

Symtomatisk hypotoni, särskilt efter den första dosen, kan förekomma hos patienter med vätske- och/eller saltbrist på grund av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Innan behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Elektrolytrubbningar

Elektrolytrubbningar är vanliga hos patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan diabetes, och bör åtgärdas. Plasmakoncentrationer av kalium och kreatininclearance bör därför följas noggrant, särskilt hos patienter med hjärtsvikt och ett kreatininclearance mellan 30-50 ml/min.

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium tillsammans med losartan/hydroklortiazid rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetisk data som visar signifikant ökade plasmakoncentrationer av losartan hos cirrotiska patienter, bör Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion i anamnesen. Terapeutisk erfarenhet med losartan hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte är därför kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Som en följd av att man hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har förändringar av njurfunktionen inklusive njursvikt rapporterats (framför allt hos patienter vars njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har ökningar i S-urea och S-kreatinin rapporterats hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Dessa njurfunktionsförändringar kan vara reversibla vid utsättande av behandlingen. Losartan bör användas med försiktighet hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar vanligtvis inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte rekommenderas därför inte.

Kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en överdriven blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom.

Hjärtsvikt

Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan nedsatt njurfunktion, finns det (som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet) en risk för allvarlig arteriell hypotoni och (ofta akut) nedsatt njurfunktion.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med aorta- eller mitralisklaffstenos, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Etniska skillnader

Liksom för ACE-hämmare verkar losartan och andra angiotensinantagonister inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av tillstånd med låg reninnivå hos den svarta hypertensiva populationen.

Graviditet

Behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med losartan/HTCZ anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Hydroklortiazid

Hypotoni och salt-/vätskerubbning

Liksom med all blodtryckssänkande behandling, kan symtomatisk hypotoni uppträda hos vissa patienter. Patienter bör uppmärksammas för kliniska tecken på rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen t ex vätskebrist, hyponatremi, hypokloremisk alkalos, hypomagnesemi eller hypokalemi vilket kan förekomma under tillstötande diarré eller kräkningar. Regelbundna kontroller av serumelektrolyter bör utföras med lämpliga intervall hos dessa patienter. Hyponatremi kan förekomma hos ödematösa patienter i samband med väderlek med höga temperaturer.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesläkemedel inklusive insulin kan erfordras (se avsnitt 4.5). Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka intermittenta och lätt förhöjda kalciumvärden i serum. Tydlig hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyroidism. Tiazidbehandling bör sättas ut innan test avseende paratyroideafunktion utförs.

Tiazider kan vara förenade med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden.

Tiazider kan hos vissa patienter framkalla hyperurikemi och/eller gikt. Då losartan minskar urinsyranivåerna, kan losartan i kombination med hydroklortiazid minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

Nedsatt leverfunktion

Tiazider bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, då det kan orsaka intrahepatisk kolestas och då mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan framkalla leverkoma. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Övrigt

Hos patienter som behandlas med tiazider kan överkänslighetsreaktioner inträffa oavsett om anamnes på allergi eller bronkialastma finns. Försämring eller aktivering av lupus erythematosus (SLE) har rapporterats vid användning av tiazider.

Hjälpämne

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte använda detta läkemedel (se avsnitt 6.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Losartan

Rifampicin och flukonazol har visats reducera nivåerna av aktiv metabolit. Den kliniska betydelsen av dessa interaktioner har inte utvärderats.

Liksom för andra läkemedel som blockerar angiotensin II-systemet eller dess effekter, kan samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (t ex spironolakton, triamteren och amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, medföra ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Samtidig behandling rekommenderas inte.

Liksom för andra läkemedel som påverkar utsöndringen av natrium, kan utsöndringen av litium reduceras. Vid samtidig behandling med litiumsalt och angiotensin II-antagonister bör därför litiumnivån i serum följas noggrant.

När angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av angiotensin II-antagonister eller diuretika tillsammans med NSAID kan leda till en ökad risk för försämrade njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Hos vissa patienter med njurfunktionsnedsättning som behandlas med NSAID, inkluderande selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), kan samtidig behandling med angiotensin II-antagonister resultera i ytterligare försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla.

Hydroklortiazid

Följande läkemedel kan interagera med tiaziddiuretika om de ges samtidigt:

Alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva

Förstärkning av ortostatisk hypotoni kan uppträda.

Antidiabetika (perorala och insulin)

Behandling med en tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas. Metformin bör användas med försiktighet då det finns risk för att laktacidos utlöses genom en eventuell funktionell njurinsufficiens knuten till hydroklortiazid.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Additiv effekt.

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Enkeldoser av endera kolestyramin eller kolestipolhartser binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i gastrointestinaltrakten med upp till 85 % respektive 43 %.

Kortikosteroider, ACTH

Förstärker elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Pressoraminer (t ex adrenalin)

Svaret på pressoraminer kan eventuellt minska men inte tillräckligt för att förhindra deras användning.

Icke-polariserande muskelrelaxantia (t ex tubocurarin)

Svaret på muskelrelaxantia kan möjligen öka.

Litium

Diuretika minskar renalt clearance för litium och ökar risken för litiumtoxicitet; samtidig användning rekommenderas inte.

Läkemedel för behandling av gikt (t ex probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av urinsyra i serum. Höjd dos av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig användning av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinergika (t ex atropin, biperiden)

Kan leda till ökad biotillgänglighet för tiazid-diuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Cytotoxiska läkemedel (t ex cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel och potentiera deras myelosuppressiva effekt.

Salicylater

I fall av höga doser salicylater kan hydroklortiazid förstärka salicylats toxiska effekt på det centrala nervsystemet.

Metyldopa

Enskilda fall av hemolytisk anemi har förekommit vid samtidig användning av hydroklortiazid och metyldopa.

Cyklosporin

Samtidig behandling med cyklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Digitalisglykosider

Tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan leda till digitalisinducerade hjärtarytmier.

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden uppföljning av serumkalium och EKG rekommenderas när losartan/hydroklortiazid ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i kaliumnivån i serum (t ex digitalisglykosider, antiarytmika) och följande läkemedel (inkluderar vissa antiarytmika) som kan leda till torsade de pointes (ventrikulär takykardi), där hypokalemi är en predisponerande faktor för torsade de pointes:

- klass Ia antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)

- vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga (t ex bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

Kalciumsalter

Tiazid-diuretika kan öka serumkalcium på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillskott måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Läkemedel/laboratorietest interaktioner

På grund av dess effekter på kalciummetabolism kan tiazider interagera med paratyreoideafunktionstest (se avsnitt 4.4).

Karbamazepin

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk uppföljning krävs.

Joderat kontrastmedel

I fall av diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid höga doser av joderat kontrastmedel. Patienten bör rehydreras innan behandling.

Amfotericin B (parenteral), kortikosteroider, ACTH eller laxativ

Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytrubbningar, särskilt hypokalemi.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp.

Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet byta till alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se också avsnitt 5.3). Om exponering för Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid kan reducera plasmavolymen såväl som det uteroplacentala blodflödet. Tiazider passerar placentabarriären och förekommer i navelsträngsblod. De kan orsaka elektrolytrubbningar hos fostret och möjligen andra reaktioner som uppträtt hos vuxna. Fall av neonatal trombocytopeni och fetal eller neonatal gulsot har rapporterats när gravida kvinnor behandlats med tiazider.

Amning

Det är inte känt om losartan utsöndras i bröstmjolk hos människa. Losartan utsöndras dock i bröstmjolk hos lakterande råttor. Tiazider utsöndras i bröstmjolk hos människa och kan hämma amning. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det ammande barnet, är Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det dock tas i beaktande att yrsel och sömnhet tillfälligt kan förekomma vid antihypertensiv behandling. Speciellt vid inledande behandling eller vid dosökning.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande indelning:

Mycket vanlig: ($\geq 1/10$)

Vanlig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanlig: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynt: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynt: ($< 1/10\ 000$)

Okänd: (kan inte uppskattas från tillgänglig data).

I kliniska studier med losartankalium och hydroklortiazid, har inga biverkningar som är specifika för kombinationen observerats. Biverkningar har varit begränsade till de som har rapporterats tidigare med losartankalium och/eller hydroklortiazid.

I kontrollerade kliniska studier på essentiell hypertoni, var yrsel den enda biverkningen som rapporterades som läkemedelsrelaterad och som förekom med en högre incidens än placebo hos $\geq 1\%$ hos patienter behandlade med losartan och hydroklortiazid.

Utöver dessa biverkningar har följande ytterligare biverkningar rapporterats efter godkännandet:

Lever och gallvägar

Sällsynt: hepatit

Undersökningar

Sällsynt: hyperkalemi, stegringar av S-ALAT

Ytterligare biverkningar som har observerats med de enskilda komponenterna och vilka kan vara potentiella biverkningar med losartankalium/hydroklortiazid är följande:

Losartan

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanlig: anemi, Henoch-Schönleins purpura, ekkymos, hemolys

Immunsystemet

Sällsynt: anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria

Metabolism och nutrition

Mindre vanlig: anorexi, gikt

Psykiska störningar

Vanlig: insomni

Mindre vanlig: ångslan, ångestsyndrom, paniksyndrom, förvirring, depression, förändrat drömmönster, sömnstörningar, somnolens, nedsatt minnesförmåga

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: huvudvärk, yrsel

Mindre vanlig: nervositet, parestesier, perifer nefropati, tremor, migrän, synkope

Ögon

Mindre vanlig: dimsyn, brännande känsla i ögat, konjunktivit, minskad synskärpa

Öron och balansorgan

Mindre vanlig: vertigo, tinnitus

Hjärtat

Mindre vanlig: hypotoni, ortostatisk hypotoni, sternalgi, angina pectoris, AV-block grad II, cerebrovaskulär händelse, hjärtinfarkt, palpitationer, arytmier (förmaksflimmer, sinus bradykardi, takykardi, ventrikulär takykardi, ventrikelflimmer)

Blodkär

Mindre vanlig: vaskulit

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

Vanlig: hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinuit, besvär med bihålorna

Mindre vanlig: svalgobehag, faryngit, laryngit, dyspné, bronkit, epistaxis, rinit, andnöd

Magtarmkanalen

Vanlig: buksmärta, nausea, diarré, dyspepsi

Mindre vanlig: förstoppning, dentalsmärta, muntorrhet, flatulens, gastrit, kräkningar

Lever och gallvägar

Okänd: onormal leverfunktion

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanlig: alopeci, dermatit, torr hud, erytem, flush, fotosensibilitet, pruritus, utslag, urtikaria, svettningar

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanlig: muskelkramp, ryggvärk, smärta i ben, myalgi

Mindre vanlig: smärta i armar, ledsvullnad, smärta i knän, muskuloskeletal smärta, smärta i axel, stelhet, artralgi, artrit, koxalgi, fibromyalgi, muskelsvaghet

Njurar och urinvägar

Mindre vanlig: nokturi, frekventa urintömningar, urinvägsinfektion

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanlig: minskad libido, impotens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: asteni, trötthet, bröstsmärta

Mindre vanlig: ansiktsödem, feber

Undersökningar

Vanlig: hyperkalemi, liten reduktion av hematokrit och hemoglobin

Mindre vanlig: liten ökning av S-urea och S-kreatinin

Sällsynt: ökning av leverenzym och bilirubin

Hydroklortiazid

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanlig: agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, purpura, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynt: anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Mindre vanlig: anorexi, hyperglykemi, hyperurikemi, hypokalemi, hyponatremi

Psykiska störningar

Mindre vanlig: insomni

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: cefalalgi

Ögon

Mindre vanlig: övergående dimsyn, xantopsi

Blodkärl

Mindre vanlig: nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanlig: respiratorisk distress inkluderande pneumoni och lungödem

Magtarmkanalen

Mindre vanlig: sialoadenit, spasmer, magirritation, nausea, kräkningar, diarré, förstoppning

Lever och gallvägar

Mindre vanlig: ikterus (intrahepatisk gallstas), pankreatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanlig: fotosensibilitet, urtikaria, toxisk epidermal nekrolis

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanlig: muskelkramp

Njurar och urinvägar

Mindre vanlig: glukosuri, intestinal nefrit, nedsatt njurfunktion, njursvikt

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanlig: feber, yrsel

4.9 Överdoser

Ingen specificerad information om överdosering med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte finns tillgänglig. Överdoser

ing behandlas symptomatiskt och stödjande. Behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte bör avslutas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning om intaget nyligen gjorts samt korriger

ing av dehydrering, elektrolyttrubbningar, leverkoma och hypertension med sedvanliga metoder.

Losartan

Data avseende överdosering hos människa är begränsad. De troligaste tecknen på överdosering torde vara hypotoni och takykardi; bradykardi kan uppkomma från parasympatisk (vagal) stimulering. Om symptomatisk hypotoni skulle förekomma, bör stödjande behandling inledas.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten elimineras vid hemodialys.

Hydroklorotiazid

De vanligaste tecknen och symtom som observerats är de som orsakats av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. Om digitalis administrerats samtidigt kan hypokalemin förstärka hjärtrytmrubbningar.

Det har inte fastslagits i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC kod: C09DA01

Losartan-Hydroklortiazid

Komponenterna i Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte har visats ha en additiv effekt på blodtryckssänkningen dvs sänker blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig. Denna effekt är troligen ett resultat av komplementära effekter av de båda komponenterna. Som ett resultat av dess diuretiska effekt ökar hydroklortiazid plasma-renin aktiviteten och aldosteron sekretionen, minskar S-kalium och ökar angiotensin II-nivåerna. Tillförsel av losartan hämmar alla patofysiologiskt relevanta effekter av angiotensin II och kan via hämning av aldosteron bidra till minskning av den kaliumförlust som är förenad med diuretika.

Losartan har visats ge en svag och övergående ökning av utsöndringen av urinsyra. Hydroklortiazid har visats ge en modest ökning av urinsyranivåerna. Kombinationen losartan/hydroklortiazid bidrar till att minska diuretika-inducerad hyperurikemi.

Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar. I kliniska studier som pågått under åtminstone ett år bibehålls den blodtryckssänkande effekten vid fortsatt behandling. Trots den signifikanta sänkningen av blodtrycket hade behandlingen med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte ingen kliniskt signifikant effekt på hjärtfrekvensen. I kliniska studier, efter 12 veckors behandling med losartan 50 mg/hydroklortiazid 12,5 mg, var dalvärdet för det diastoliska blodtrycket i sittande ställning reducerat med i genomsnitt upp till 13,2 mmHg.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte minskar blodtrycket effektivt hos män och kvinnor, svarta och icke-svarta och hos yngre (<65 år) och äldre (≥65 år) patienter och är effektiv vid alla svårighetsgrader av hypertoni.

Losartan

Losartan är en syntetiskt framställd peroral angiotensin II-receptor (typ AT₁) antagonist. Angiotensin II, en potent vasokonstriktor, är det primärt aktiva hormonet hos renin-angiotensinsystemet och har en central roll i patofysiologin vid hypertoni. Angiotensin II binder till AT₁ receptorn i olika vävnader (t ex vaskulär glatt muskulatur, binjure, njurar och hjärta) och framkallar en rad viktiga fysiologiska effekter, inkluderande vasokonstriktion och aldosteronfrisättning. Angiotensin II stimulerar också cellproliferation hos glatt muskulatur. Losartan blockerar selektivt AT₁-receptorn. *In vitro* och *in vivo* blockerar losartan och dess farmakologiskt aktiva karboxylsyrametabolit E-3174 alla fysiologiskt kända effekter av angiotensin II, oavsett ursprung eller syntesväg. Losartan har ingen agonistaktivitet och blockerar inte heller andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för hjärt-kärlfunktion. Losartan hämmar inte heller ACE (kinas II), det enzym som bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon ökning av oönskade bradykininmedierade effekter.

Under behandling med losartan resulterade avlägsnande av angiotensin IIs negativa återkoppling av reninfrisättning, i ökad plasma-renin aktivitet (PRA). Ökning av PRA leder till en ökning av angiotensin II i plasma. Trots dessa öknings bibehålls blodtryckssänkande effekt och supression av aldosteronplasmakoncentrationer, vilket indikerar effektiv angiotensin II-receptorblockad. Efter utsättning av losartan, föll PRA och angiotensin II-nivåer till dess utgångsvärden inom 3 dagar.

Både losartan och dess huvudsakliga aktiva metabolit har en större affinitet till AT₁-receptorn än till AT₂-receptorn. Den aktiva metaboliten är 10 till 40 gånger mer aktiv än losartan baserat på viktförhållandet.

I en studie specifikt utformad för att utvärdera förekomsten av hosta hos patienter som behandlades med losartan jämfört med patienter som behandlades med ACE-hämmare, var den rapporterade incidensen hos patienter som fick losartan eller hydroklortiazid likvärdig och signifikant mindre än hos patienter som fick ACE-hämmare. Utöver detta, i en total analys av 16 dubbel-blinda kliniska studier med 4 131 patienter, var incidensen av spontana rapporter på hosta hos patienter som behandlades med losartan likvärdig (3,1%) jämfört med placebo (2,6%) eller hydroklortiazid (4,1%), men där incidensen med ACE-hämmare var 8,8%.

Hos hypertensiva patienter utan diabetes med proteinuri, ger behandling med losartankalium en signifikant minskning av proteinuri, fraktionerad albuminutsöndring och IgG. Glomerulusfiltrationen bibehålls oförändrad medan filtrationsfraktionen minskar. Losartan ger vanligtvis minskade urinsyranivåer i serum (vanligen <24 µmol/l (<0,4 mg/dl)) vilket kvarstår vid kronisk behandling.

Losartan har inga effekter på autonoma reflexer och ingen kvarstående effekt på noradrenalin i plasma.

Hos patienter med vänsterkammarhypertrofi gav losartandoser på 25 mg och 50 mg positiva hemodynamiska och neurohormonella effekter karakteriserade av en hjärtindexökning och sänkningar av pulmonaliskapillär-inkilningstrycket, systemisk kärlresistens, genomsnittligt systemiskt artärblodtryck och hjärtfrekvens samt en minskning av cirkulerande aldosteron och noradrenalinivåer. Förekomsten av hypotoni var dosrelaterad hos dessa hjärtsviktpatienter.

Hypertonistudier

I kontrollerade kliniska studier har behandling med losartan en gång dagligen hos patienter med lätt till måttlig essentiell hypertoni visat statistiskt signifikanta sänkningar i systoliskt och diastoliskt blodtryck. Mätningar av blodtrycket 24 timmar efter dosering jämfört med 5-6 timmar efter dosering visade blodtryckssänkning över 24 timmar; den naturliga dygnsrytmen bibehölls. Blodtryckssänkning vid slutet av dosintervallet var 70-80% av den effekt som sågs 5-6 timmar efter dosering.

Utsättning av losartanbehandling hos hypertensiva patienter ledde inte till en hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension"). Trots markanta sänkningar av blodtrycket hade losartan inga kliniskt betydelsefulla effekter på hjärtfrekvensen.

Effekten av losartan är likvärdig hos män och kvinnor samt hos yngre (under 65 års ålder) och äldre hypertensiva patienter.

LIFE studien

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)-studien var en randomiserad, trippel-blind studie med aktiv kontroll, hos 9 193 hypertensiva patienter i åldern 55 till 80 år med EKG-dokumenterad vänsterkammarhypertrofi. Patienter randomiserades till losartan 50 mg en gång dagligen eller atenolol 50 mg en gång dagligen. Om målblodtrycket (<140/90 mmHg) inte uppnåddes, lade man först till hydroklortiazid (12,5 mg) och, om nödvändigt, ökade man losartan- eller atenololdosen till 100 mg en gång dagligen. Andra antihypertensiva läkemedel, med undantag av ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller β-blockare, lades till om nödvändigt för att uppnå målblodtryck.

Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år.

Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet mätt som en minskning av den kombinerade incidensen av dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, stroke och hjärtinfarkt. Blodtrycket sänktes signifikant till likvärdiga nivåer i de båda grupperna. Behandling med losartan resulterade i en riskreduktion på 13,0% (p=0,021, 95% konfidensintervall 0,77-0,98) jämfört med

atenololbehandling hos patienter med det sammansatta effektmåttet. Resultatet berodde huvudsakligen på en signifikant reduktion av strokeincidensen. Behandling med losartan gav en riskreduktion för stroke med 25% jämfört med atenololbehandling ($p=0,001$, 95% konfidensintervall 0,63-0,89). Antal fall av död i hjärt-kärlsjukdom och hjärtinfarkt skiljde sig inte signifikant mellan behandlingsgrupperna.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är inte helt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasma-reninaktivitet och ökad aldosteronsekretion, vilket innebär ökade förluster av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat S-kalium. Renin-aldosteron-effekten medieras av angiotensin II, vilket innebär att samtidig administrering av en angiotensin II-receptorantagonist tenderar att motverka tiazidmedierad sänkning av kaliumnivån i plasma.

Efter peroralt intag börjar den diuretiska effekten inom 2 timmar, når sitt högsta värde inom 4 timmar och kvarstår under cirka 6 till 12 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår under 24 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Losartan

Efter peroral administrering absorberas losartan väl och genomgår första passage-metabolism, varvid en aktiv karboxylsyrametabolit och andra inaktiva metaboliter bildas. Den systemiska biotillgängligheten för losartan tabletter är cirka 33%. Maximal plasmakoncentration av losartan och dess aktiva metabolit uppnås inom cirka en respektive 3-4 timmar. Man såg ingen kliniskt signifikant effekt på plasmakoncentrationen av losartan vid administrering tillsammans med en standardiserad måltid.

Distribution

Losartan

≥99% av såväl losartan som dess aktiva metabolit binds till plasmaprotein, huvudsakligen albumin. Distributionsvolymen av losartan är 34 liter. Studier på råttor tyder på att losartan passerar blod-hjärnbarriären dåligt, om något alls.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid passerar över placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären samt utsöndras i bröstmjölk.

Biotransformation

Losartan

Cirka 14% av given intravenös eller peroral dos losartan omvandlas till den aktiva metaboliten. Efter intravenös eller peroral tillförsel av radioaktivt märkt (^{14}C) losartankalium, hör cirkulerande radioaktivitet i plasma huvudsakligen från losartan och dess aktiva metabolit. Minimal omvandling av losartan till dess aktiva metabolit sågs hos cirka 1% av de studerade individerna.

Utöver den aktiva metaboliten, bildas också inaktiva metaboliter, inkluderande två huvudsakliga metaboliter som bildas genom hydroxylering av butyl-sidokedjan och en mindre förekommande metabolit, en N-2 tetrazolglukuronid.

Elimination

Losartan

Plasma clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 600 ml/min respektive 50 ml/min. Renalt clearance för losartan och dess aktiva metabolit är cirka 74 ml/min respektive 26 ml/min. Cirka 4% av en peroral dos utsöndras oförändrad i urinen och cirka 6% utsöndras som aktiv metabolit i urinen. Farmakokinetiken för losartan och dess aktiva metabolit är linjär vid oral dosering med losartankalium upp till 200 mg.

Efter peroral administrering avklingar plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit multiexponentiellt med en terminal halveringstid på cirka 2 respektive 6-9 timmar. Vid dosering 100 mg dagligen ackumuleras varken losartan eller dess aktiva metabolit signifikant i plasma.

Utsöndringen av losartan och dess metaboliter via både urinen och gallan bidrar till elimineringen. Efter tillförsel av peroral/intravenös dos av radioaktivt märkt (^{14}C) losartan i människa, återfinns cirka 35%/43% av radioaktiviteten i urinen och 58%/50% i feces.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid metaboliseras inte men elimineras snabbt via njuren. När man följt plasmanivåer under minst 24 timmar, har man sett att plasmahalveringstiden har varierat mellan 5,6 till 14,8 timmar. Minst 61% av den perorala dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar.

Speciella patientgrupper

Losartan-Hydroklortiazid

Plasmakoncentrationerna av losartan och dess aktiva metabolit och absorptionen av hydroklortiazid skiljer sig inte signifikant mellan äldre och yngre patienter med hypertoni.

Losartan

Hos patienter med mild till måttlig alkoholinducerad levercirros var plasmakoncentrationerna för losartan och dess aktiva metabolit efter peroral administrering 5 respektive 1,7 gånger högre än hos unga frivilliga män.

Varken losartan eller den aktiva metaboliten kan elimineras genom hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Den toxiska potentialen för kombinationen losartan/hydroklortiazid utvärderades i toxicitetsstudier med upp till 6 månaders kronisk behandling i rått och hund efter oral administrering. De observerade effekterna i dessa studier med kombinationen kom huvudsakligen från losartan-komponenten. Administrering av kombinationen losartan/hydroklortiazid inducerade en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit), förhöjda värden av S-urea-N, en minskning av hjärtvikten (utan en histologisk korrelation) och gastrointestinala förändringar (lesioner, sår, erosion, blödningar i magsäckslimhinnan). Man såg inga tecken på teratogenicitet hos rått eller kanin som behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid. Reproduktionstoxicitet hos rått, visad genom en lätt ökad förekomst av övertaliga revben hos F₁-avkomman, observerades när honrättor behandlades före och under dräktigheten. Liksom observerad i andra studier med losartan i monoterapi, förekom allvarliga fetala- och neonatala effekter, inkluderande renal toxicitet och fosterdöd, när dräktiga rättor behandlades med kombinationen losartan/hydroklortiazid under sen dräktighet och/eller laktation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

En tablett innehåller följande hjälpämnen:

mikrokristallin cellulosa (E460)

laktosmonohydrat

pregelatiniserad stärkelse

magnesiumstearat (E572)

hydroxipropylcellulosa (E463)

hypromellos (E464)

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

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

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerad tablett innehåller 8,48 mg (0,216 mEq) kalium.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg och Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg innehåller även titandioxid (E171), kinolingult (E104) och karnaubavax (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg innehåller även: vitt färgkoncentrat (de individuella innehållsämnen i koncentratet; hydroxipropylcellulosa (E463), hypromellos (E464) och titandioxid (E171)) och karnaubavax (E903).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

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

3 år.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter:

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackningar med aluminiumförslutning innehållande 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 eller 280 tabletter. HDPE burk innehållande 100 tabletter.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackningar med aluminiumförslutning innehållande 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE burk innehållande 100 tabletter.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackningar med aluminiumförslutning innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE burk innehållande 100 tabletter.

Eventuell kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}><{DD/månad/ÅÅÅÅ}>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG till Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter blisterförpackning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 50 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 eller 280 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG till Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter HDPE burk****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 50 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK till Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 50 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

N/A

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG till Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
blisterförpackning**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG till Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter HDPE burk****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK till Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

N/A

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG till Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
blisterförpackning**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg losartankalium och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG till Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter HDPE burk****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 10 mg losartankalium och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURK till Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
losartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 100 mg losartankalium och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

N/A

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
losartankalium/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte är och vad det används för
2. Innan du tar Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte
3. Hur du tar Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD COZAAR COMP/COZAAR COMP FORTE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte är en kombination av en angiotensin II-receptorantagonist (losartan) och ett diuretika (hydroklortiazid).

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte används för behandling av essentiell hypertoni (högt blodtryck).

2. INNAN DU TAR COZAAR COMP/COZAAR COMP FORTE

Ta inte Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte

- om du är allergisk (överkänslig) mot losartan, hydroklortiazid eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel
- om du är allergisk (överkänslig) mot andra sulfonamidderivat (dvs andra tiazider, vissa antibakteriella läkemedel såsom kombinationen trimetoprim och sulfametoxazol, fråga din läkare om du är osäker)
- om du är, tror att du är eller planerar att bli gravid under behandlingen (se också Graviditet och amning)
- om du ammar
- om du har kraftigt nedsatt leverfunktion
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion eller om dina njurar inte producerar någon urin
- om du har låga kalium- eller natriumnivåer eller höga kalciumnivåer som inte kan korrigeras genom behandling
- om du har gikt.

Var särskilt försiktig med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte

- om du tidigare har upplevt svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga
- om du behandlas med diuretika (vattendrivande läkemedel)
- om du äter saltfattig kost
- du har eller har varit sjuk med kräkningar och/eller diarré
- om du har hjärtsvikt
- om du har förträngning i blodkärlen som leder till dina njurar (njurartärstenos) eller om du nyligen har genomgått en njurtransplantation

- om du har förträngning i dina artärer (arteroskleros), angina pectoris, (bröstmärta på grund av nedsatt hjärtfunktion)
- om du har aorta- eller mitralisklaffstenos (förträngningar av hjärtats klaffar) eller hypertrofisk kardiomyopati (en sjukdom som förstör hjärtats muskel)
- om du har diabetes
- om du har gikt
- om du har haft ett allergiskt tillstånd, astma eller ett tillstånd som orsakar ledvärk, hudutslag och feber (SLE, systemisk lupus erythematosus)
- om du har höga kalcium- eller låga kaliumnivåer eller står på kaliumsparande kost
- om du ska genomgå narkos (även hos tandläkaren) eller innan ett kirurgiskt ingrepp, eller om du ska genomgå ett test för din paratyroideafunktion. Du ska då tala om för läkaren eller medicinsk personal att du tar losartankalium och hydroklortiazidtabletter
- om du lider av primär hyperaldosteronism (ett syndrom där dina binjurar bildar för mycket av hormonet aldosteron, orsakad av en rubbning i binjuren).

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Diuretiska läkemedel såsom hydroklortiazid i Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte kan interagera med andra läkemedel. Läkemedel innehållande litium bör inte tas tillsammans med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte utan noggrann övervakning av din läkare. Särskilda försiktighetsåtgärder (t ex blodprov) är lämpligt om du tar kaliumsupplement, kaliuminnehållande saltersättning, kaliumsparande läkemedel, andra diuretika (vattendrivande läkemedel), vissa laxerande läkemedel, läkemedel för behandling av gikt, läkemedel för att kontrollera din hjärtrytm eller för behandling av diabetes (för oral användning eller insulin). Det är också viktigt för din läkare att veta om du tar andra blodtryckssänkande läkemedel, steroider, läkemedel mot cancer, smärtstillande, läkemedel mot svampinfektioner, läkemedel mot artrit, resiner mot förhöjt kolesterol såsom kolestyramin, muskelavslappande läkemedel, sömntabletter, opioid-läkemedel såsom morfin, pressoraminer såsom adrenalin eller andra läkemedel inom samma läkemedelsgrupp (orala diabetesläkemedel eller insulin).

Tala också om för din läkare att du tar Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte inför en planerad undersökning med joderat kontrastmedel.

Intag av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte med mat och dryck

Alkohol bör undvikas under tiden du tar dessa tabletter. Alkohol och Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte kan förstärka varandras effekter.

Ett överskott av salt i kosten kan motverka effekten av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte kan tas med eller utan mat.

Graviditet och amning

Du bör inte ta Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte under de 12 första veckorna av din graviditet, och du ska inte ta dem alls efter den 13:e veckan då användning under graviditet kan vara skadligt för det ofödda barnet. Om du blir gravid under behandling med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte, kontakta din läkare omedelbart. Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte bör bytas ut mot annat lämpligt läkemedel före planerad graviditet. Du ska inte ta Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte om du ammar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Användning hos barn och ungdomar

Erfarenhet saknas för behandling av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte hos barn.

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte bör därför inte ges till barn.

Användning hos äldre

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte har likvärdig effekt och tolereras lika väl hos äldre som hos ungdomar. De flesta äldre patienter behöver samma dos som yngre patienter.

Körförmåga och användning av maskiner

När du påbörjar behandling med detta läkemedel, bör du inte utföra handlingar som kan kräva skärpt uppmärksamhet (t ex framföra motorfordon eller utföra farliga arbeten) tills dess att du vet hur väl du tolererar ditt läkemedel.

Viktig information om något innehållsämne i Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte

Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte innehåller laktos. Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta läkare innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR COZAAR COMP/COZAAR COMP FORTE

Ta alltid Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte enligt läkarens anvisningar. Din läkare avgör lämplig dos med Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte, beroende på ditt medicinska tillstånd och om du tar andra läkemedel. Det är viktigt att du fortsätter att ta Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte enligt din läkares ordination för att bibehålla en jämn kontroll av ditt blodtryck.

Högt blodtryck

Vanlig underhållsdos är för de flesta patienter en tablett Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg en gång dagligen för att kontrollera blodtrycket över en 24-timmars period. Dosen kan ökas till två tabletter en gång dagligen av losartan/hydroklortiazid 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter eller byte till en tablett av losartan/hydroklortiazid 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter (en starkare styrka) en gång dagligen. Maximal daglig dos är två losartan/hydroklortiazid 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter eller en losartan/hydroklortiazid 100 mg/25 mg filmdragerad tablett en gång dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte

I fall av överdos, kontakta din läkare omedelbart så att vård kan ges omgående. Symtom på överdos är blodtrycksfall, hjärklappning, långsam puls, förändringar i blodkompositionen och vätskebrist.

Om du har glömt att ta Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte

Försök att ta Cozaar Comp/ Cozaar Comp Forte enligt ordination. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos, utan ta nästa dos som vanligt.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om du upplever något av följande, sluta ta Cozaar Comp/Cozaar Comp Forte och tala med din läkare omedelbart eller uppsök sjukvård:

En allvarlig allergisk reaktion (utslag, klåda, svullnad av bl a ansikte, läppar, mun eller svalg vilket kan orsaka svälj- och andningssvårigheter).

Detta är en allvarlig men sällsynt biverkning, vilken inträffar hos fler än 1 av 10 000 och färre än 1 av 1 000 patienter. Du kan behöva akut medicinsk vård eller sjukhusinläggning.

Följande biverkningar har rapporterats:

Vanlig: inträffar hos fler än 1 av 100 och färre än 1 av 10 patienter

- hosta, övre luftvägsinfektion, nästäppa, sinuit, besvär med bihålorna

- diarré, buksmärta, illamående, dålig matsmältning
- muskelvärk eller -kramp, smärta i ben, ryggvärk
- insomnia, huvudvärk, yrsel
- svaghet, trötthet, bröstsmärta
- ökade kaliumnivåer (vilket kan orsaka onormal hjärtrytm), minskade hemoglobinnivåer.

Mindre vanlig: inträffar hos fler än 1 av 1 000 och färre än 1 av 100 patienter

- anemi, röda eller bruna hudfläckar (i vissa fall särskilt på fötterna, ben, armar och skinkorna, med ledvärk, svullnad av händer och fötter och magont), blåmärken, minskat antal vita blodkroppar, koagulationsproblem och blåmärken
- aptitförlust, ökade nivåer av urinsyra eller gikt, ökade blodsockernivåer, elektrolytrubbningar
- ängslan, nervositet, paniksyndrom (återkommande panikattacker), förvirring, depression, förändrat drömmönster, sömnstörningar, sömnighet, nedsatt minnesförmåga
- domningar och stickningar eller liknande förnimmelser, smärta i extremiteter, darningar, migrän, svimning
- dimsyn, brännande känsla i ögat, konjunktivit, minskad synskärpa, gulseende
- ringningar, surrande, dån eller klickanden i öronen
- lågt blodtryck, vilket kan vara förenat med kroppsställning (man känner sig yr eller svag när man ställer sig upp), angina (bröstsmärta) oregelbunden hjärtrytm, cerebrovaskulär händelse (TIA, "mini-stroke"), hjärtinfarkt, hjärklappning
- inflammation i blodkärl, vilken ofta är förenad med hudutslag eller blåmärken
- ont i halsen, andfåddhet, bronkit, lunginflammation, vatten i lungorna (vilket orsakar andningssvårigheter), näsblod, rinnande näsa, nästäppa
- förstoppning, väderspänning, magirritation, magspasmer, kräkningar, torr mun, inflammation i salivkörteln, tandvärk
- gulsot (gulfärgade ögonvitor och hud), bukspottkörtelinflammation
- nässelfeber, klåda, hudinflammation, utslag, hudrodnad, ljuskänslighet, torr hud, flush (hudrodnad, värmekänsla, klåda eller stickningar, särskilt på huvud, hals, bröst och övre rygg), svettningar, håravfall
- smärta i armar, axlar, höfter, knän eller andra leder, ledsvullnad, stelhet, muskelsvaghet
- frekvent urinering inklusive på natten, njurfunktionsnedsättning inkluderande njurinflammation, urinvägsinfektion, socker i urinen
- minskad sexuell lust, impotens
- ansiktssvullnad, feber.

Sällsynt: inträffar hos fler än 1 av 10 000 och färre än 1 av 1 000 patienter

- hepatit (inflammation i levern), onormala leverfunktionstest.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR COZAAR COMP/COZAAR COMP FORTE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen.

Tillslut burken väl. Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Öppna inte blisterförpackningen förrän du ska ta ditt läkemedel.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är losartankalium och hydroklortiazid.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg innehåller de aktiva substanserna 50 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg innehåller de aktiva substanserna 100 mg losartankalium och 12,5 mg hydroklortiazid.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg innehåller de aktiva substanserna 100 mg losartankalium och 25 mg hydroklortiazid.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg, Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg och Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg innehåller följande hjälpämnen: mikrokristallin cellulosa (E460), laktosmonohydrat, pregelatiniserad stärkelse, magnesiumstearat (E572), hydroxipropylcellulosa (E463) och hypromellos (E464).

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg innehåller 4,24 mg (0,108 mEq) kalium. Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg och Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg innehåller 8,48 mg (0,216 mEq) kalium.

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg och Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg innehåller även titandioxid (E171), kinolingult (E104) och karnaubavax (E903).

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg innehåller även: vitt färgkoncentrat (de individuella innehållsämnen i koncentratet; hydroxipropylcellulosa (E463), hypromellos (E464) och titandioxid (E171)) och karnaubavax (E903).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg tillhandahålls som skårade eller oskårade filmdragerade tabletter.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg tillhandahålls som oskårade filmdragerade tabletter.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg tillhandahålls som oskårade filmdragerade tabletter.

Cozaar Comp/ Cozaar Comp Forte finns i följande förpackningar:

Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackningar med aluminiumförslutning innehållande 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 eller 280 tabletter. HDPE burk innehållande 100 tabletter.

Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackningar med aluminiumförslutning innehållande 14, 15, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE burk innehållande 100 tabletter.

Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg: PVC/PE/PVDC blisterförpackningar med aluminiumförslutning innehållande 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 280 tabletter. HDPE burk innehållande 100 tabletter.

Eventuell kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av försäljningstillstånd:

Information:

<[Kompletteras nationellt]>

<[Kompletteras nationellt]>

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

<u>Medlemsstat</u>	<u>Läkemedlets namn</u>
Belgien	COZAAR PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgien	COZAAR PLUS 50 MG/12,5 MG
Belgien	LOORTAN PLUS FORTE 100 MG/25 MG
Belgien	LOORTAN PLUS 50 MG/12,5 MG
Bulgarien	Hyzaar
Cypern	FORTZAAR
Cypern	HYZAAR
Danmark	Cozaar Comp.
Danmark	Cozaar Comp. Forte
Danmark	Cozaar Comp. 100 mg / 12,5 mg
Danmark	Fortzaar
Estland	HYZAAR
Estland	FORTZAAR
Finland	Cozaar Comp
Finland	Cozaar Comp Forte
Frankrike	Fortzaar
Frankrike	100 mg/25 mg film-coated tablets
Frankrike	Hyzaar
Frankrike	100 mg/25 mg film-coated tablets
Frankrike	Fortzaar
Frankrike	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Frankrike	Hyzaar
Frankrike	50 mg/12,5 mg film-coated tablets
Frankrike	Fortzaar
Frankrike	100 mg/12,5 mg film-coated tablets
Grekland	HYZAAR
Grekland	HYZAAR 100/25
Irland	‘Cozaar’ Comp 50mg/12.5mg film-coated tablets
Irland	Cozaar’ Comp 100mg/25mg film-coated tablets
Island	COZAAR-COMP 50/12.5MG
Island	COZAAR-COMP Forte
Island	COZAAR-COMP 100/12.5MG
Italien	HIZAAR 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	FORZAAR 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN PLUS 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	NEO-LOTAN PLUS 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film
Italien	LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film
Lettland	HYZAAR 50 mg/12,5 mg;
Lettland	Fortzaar 100 mg/25 mg
Litauen	FORTZAAR
Litauen	(Losartan/Hydrochlorothiazide)
Litauen	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
Nederländerna	Cozaar Plus 100/12,5
Nederländerna	Fortzaar 100/25
Nederländerna	Hyzaar 50/12,5
Norge	Cozaar Comp
Norge	Cozaar Comp Forte
Polen	HYZAAR
Polen	HYZAAR FORTE
Portugal	COZAAR Plus
Portugal	FORTZAAR
Portugal	SIAARA
Portugal	LORTAAN Plus
Portugal	Losartan + Hidroclorotiazida Frosst
Rumänien	HYZAAR® 50 mg/12,5 mg, comprimate filmate
Rumänien	FORTZAAR® 100/ 25 mg, , comprimate filmate
Slovenien	HYZAAR
Slovenien	FORTZAAR
Spanien	Cozaar Plus
Spanien	Fortzaar
Storbritannien	COZAAR-COMP 50/12.5MG FILM COATED TABLETS
Storbritannien	COZAAR-COMP 100/25MG FILM COATED TABLETS
Storbritannien	COZAAR-Comp 100 mg/12.5 mg Film-coated tablets
Sverige	Cozaar Comp 50 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar Comp 100 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Sverige	Cozaar Comp Forte 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Tyskland	LORZAAR PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	CARDOPAL PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	LORZAAR VARIPHARM PLUS 50/12,5 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	FORTZAAR 100/25 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	FORTZAAR VARIPHARM 100/25 mg Filmdragerade tabletter
Tyskland	LORZAAR PLUS forte 100/12,5 mg Filmdragerade tabletter
Ungern	Hyzaar 50/12.5 mg
Ungern	Hyzaar Forte 100/25 mg
Österrike	Cosaar Plus - Filmdragerade tabletter
Österrike	Fortzaar-Filmdragerade tabletter

Denna bipacksedel godkändes senast