

## **ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES  
DES MEDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienne, Autriche	Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienne, Autriche	Cosaar 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienne, Autriche	Cosaar 100 mg - Filmtabletten	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Belgique	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Belgique	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 50 mg	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Belgique	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Belgique	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Belgique	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Belgique	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 50 mg	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Belgique	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Belgique	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A

Bulgarie	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgarie	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Chypre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR	50MG	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Chypre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR	100MG	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
République Tchèque	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
République Tchèque	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR 50 mg	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
République Tchèque	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Danemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	Cozaar	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Danemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Danemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Danemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A

Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonie	Cozaar	100mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonie	Cozaar	50mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonie	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Pays-Bas	Cozaar	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Pays-Bas	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Pays-Bas	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Pays-Bas	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
France	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
France	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Comprimé enrobé séable	Voie Orale	N/A

Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Allemagne	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Allemagne	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Grèce	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grèce	COZAAR	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Grèce	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grèce	COZAAR	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Grèce	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grèce	COZAAR	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A

Hongrie	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongrie	Cozaar	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Hongrie	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongrie	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Hongrie	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongrie	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Royaume Uni	COZAAR 50 mg Film- 50 mg coated Tablets		Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Royaume Uni	COZAAR 100 mg Film- 100 mg coated Tablets		Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Royaume Uni	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets	12.5mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Italie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italie	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Italie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italie	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Italie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italie	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Italie	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italie	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A

Italie	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italie	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Italie	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italie	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Italie	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italie	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Italie	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italie	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Italie	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italie	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Lettonie	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettonie	Cozaar 50 mg film-coated tablets	50 mg	Comprimé pelliculés	Voie Orale	N/A
Lettonie	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettonie	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Comprimé pelliculés	Voie Orale	N/A
Lituanie	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituanie	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Lituanie	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituanie	Cozaar (Losartan)	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Lituanie	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituanie	Cozaar (Losartan)	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A

Luxembourg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 50 MG	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Luxembourg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Luxembourg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 50 mg	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Luxembourg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Luxembourg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 mg + 14 X 50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Malte	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	"Cozaar 100 mg" pilloli miksi ja b'rita	100mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Malte	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	"Cozaar 50 mg" pilloli miksi ja b'rita	50mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar 50	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A

Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar 100	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Varsovie, Pologne	COZAAR	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Varsovie, Pologne	COZAAR	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Varsovie, Pologne	COZAAR	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal	COZAAR IC – Titulação 12,5 mg + 50 mg		Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A

Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC-Titulação	12,5 mg + 50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Roumanie	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bucarest, Roumanie	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Slovaquie	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	N/A
Slovaquie	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR 50 mg	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	N/A

Slovaquie	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, P.O. Box 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	N/A
Slovénie	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovénie	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Slovénie	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovénie	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Slovénie	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovénie	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Espagne	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Espagne	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Espagne	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Espagne	Cozaar 50 mg	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Espagne	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Espagne	Cozaar 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Suède	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Suède	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Suède	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A

Suède	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Royaume Uni	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50MG	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Royaume Uni	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS	25MG	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Royaume Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Royaume Uni	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Islande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Islande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Islande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Norvège	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Norvège	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A
Norvège	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale	N/A

## **ANNEXE II**

### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

COZAAR 2,5 mg/ml et noms associés (voir Annexe I), poudre et solvant pour suspension orale  
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque sachet de poudre pour suspension orale délivre 500 mg de losartan potassique. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 2,5 mg de losartan potassique.

Un flacon de suspension reconstituée (200 ml) contient 500 mg de losartan potassique.

*Excipient :*

Chaque ml de suspension contient 0,296 mg de para-hydroxybenzoate de méthyle, 0,041 mg de para-hydroxybenzoate de propyle, 50,6 mg de sorbitol et 1,275 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour suspension orale.

Poudre de couleur blanc à blanc cassé.

Le solvant est un liquide trouble, incolore.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et chez les enfants et adolescents de 6 à 16 ans.
- Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie  $\geq 0,5$  g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (chez les patients de 60 ans et plus), lorsque le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est inadapte en raison d'une intolérance (en particulier, la toux) ou d'une contre-indication. Le losartan ne doit pas être utilisé en traitement de relais chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, stabilisés par un IEC.  
Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 40\%$  et leur insuffisance cardiaque doit être stabilisée par traitement.
- Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme (voir rubrique 5.1 : Etude LIFE, race).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Hypertension

La posologie initiale et d'entretien habituelle est de 50 mg une fois par jour chez la plupart des patients. L'effet antihypertenseur maximal est atteint dans les 3 à 6 semaines suivant le début du traitement. Chez certains patients, l'augmentation de la posologie à 100 mg une fois par jour (le matin) peut permettre d'accroître l'efficacité thérapeutique. Le losartan peut être administré avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement avec des diurétiques (hydrochlorothiazide par exemple).

### Hypertension chez les enfants et adolescents

Utilisation chez les enfants et adolescents (6 à 16 ans) :

Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi du losartan dans le traitement de l'hypertension chez les enfants et adolescents de 6 à 16 ans sont limitées (voir rubrique 5.1). Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles chez l'enfant hypertendu âgé de plus d'un mois (voir rubrique 5.2).

La posologie initiale recommandée est de 0,7 mg/kg une fois par jour pour un poids corporel compris entre 20 et 50 kg (jusqu'à un total de 25 mg ; dans des cas exceptionnels où des doses cibles supérieures à 25 mg sont nécessaires, la posologie maximale sera de 50 mg). La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle.

Chez les patients de plus de 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans des cas exceptionnels, la posologie peut être adaptée jusqu'à une dose maximale de 100 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 1,4 mg/kg (ou supérieures à 100 mg) par jour n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent.

Les patients capables d'avaler des comprimés peuvent utiliser cette forme pharmaceutique également disponible.

### Enfants et adolescents

Le losartan est déconseillé :

- chez l'enfant de moins de 6 ans compte tenu de l'insuffisance de données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge.
- Compte tenu de l'absence de données, le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à  $30 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$  (voir également rubrique 4.4).
- Le losartan ne doit également pas être utilisé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique (voir également rubrique 4.4).

### Patients diabétiques de type 2 hypertendus avec protéinurie $\geq 0,5 \text{ g/jour}$

La posologie initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. En fonction de la réponse tensionnelle, la dose pourra être augmentée à 100 mg une fois par jour, un mois après le début du traitement. Le losartan peut être administré avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha- ou bêtabloquants et antihypertenseurs d'action centrale par exemple) ainsi qu'avec l'insuline et d'autres hypoglycémiants couramment utilisés (par exemple sulfamides hypoglycémiants, glitazones et inhibiteurs de la glucosidase).

### Insuffisance cardiaque

La posologie initiale habituelle de losartan est de 12,5 mg une fois par jour. La posologie sera généralement augmentée chaque semaine (à savoir 12,5 mg par jour, 25 mg par jour, 50 mg par jour) jusqu'à la dose d'entretien habituelle de 50 mg une fois par jour, si elle est tolérée par le patient.

### Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme

La posologie initiale habituelle est de 50 mg de losartan une fois par jour. Une faible dose d'hydrochlorthiazide sera ajoutée et/ou la dose de losartan sera augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction de la réponse tensionnelle.

### Populations particulières

#### Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie

Chez les patients présentant une hypovolémie (par exemple ceux recevant des diurétiques à fortes doses), il convient d'instaurer le traitement à la posologie de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

### Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients hémodialysés.

### Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

Une dose plus faible doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Le losartan est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Utilisation chez les sujets âgés

Une posologie initiale de 25 mg devra être envisagée chez les patients de plus de 75 ans bien qu'aucun ajustement posologique ne soit habituellement nécessaire chez ces patients.

### Administration de la suspension orale

Bien agiter le flacon fermé de suspension orale de losartan avant utilisation. Pousser le piston jusqu'à l'extrémité de la seringue. Bien insérer la seringue dans l'adaptateur sur le goulot du flacon. Retourner l'ensemble formé par la seringue, l'adaptateur et le flacon. Tirer le piston pour aspirer le médicament dans la seringue. Remettre l'ensemble en position verticale. Retirer la seringue et administrer le médicament. Replacer le bouchon d'origine sur le flacon.

Pour la reconstitution, voir rubrique 6.6.

Le losartan peut être administré avec ou sans aliments.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1).
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Hypersensibilité

*Angio-œdème.* Il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) (voir rubrique 4.8).

### Hypotension et déséquilibre hydro-électrolytique

Une hypotension symptomatique peut survenir, particulièrement après la première dose et après une augmentation de la posologie, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, due(s) à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements.

Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration de losartan ou d'instaurer le traitement à une posologie plus faible (voir rubrique 4.2). Ceci s'applique aussi aux enfants et aux adolescents de 6 à 16 ans.

### Déséquilibres électrolytiques

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents et doivent être pris en compte chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non. Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, l'incidence des hyperkaliémies a été plus élevée dans le groupe traité par le losartan que dans le groupe recevant le placebo (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront donc être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/m.

Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant

du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan (voir rubrique 4.5).

#### Insuffisance hépatique

Compte tenu des données pharmacocinétiques mettant en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques du losartan chez les patients cirrhotiques, une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'expérience clinique avec le losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Le losartan ne doit donc pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique.

#### Insuffisance rénale

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine, des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, ont été rapportées (particulièrement chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction rénale préexistante). Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urémie et de la créatininémie ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Le losartan devra être utilisé avec prudence chez ces patients.

#### *Utilisation chez les enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale*

Compte tenu de l'absence de données, le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants présentant un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.2).

La fonction rénale devra être régulièrement surveillée pendant le traitement en raison du risque d'altération et plus particulièrement lorsque le losartan est administré en présence d'autres troubles (fièvre, déshydratation) favorisant cette altération.

L'utilisation concomitante du losartan et des IEC est connue pour détériorer la fonction rénale. Cette association ne doit donc pas être utilisée (voir rubrique 4.5).

#### Transplantation rénale

Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

#### Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne sont généralement pas répondeurs aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Le losartan ne devra donc pas être utilisé.

#### Cardiopathie ischémique et maladie vasculaire cérébrale

Comme avec d'autres traitements antihypertenseurs, une baisse trop importante de la pression artérielle chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et de maladie vasculaire cérébrale pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

#### Insuffisance cardiaque

Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, il existe un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë) chez les patients insuffisants cardiaques présentant ou non une insuffisance rénale.

L'expérience clinique du losartan chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec insuffisance rénale sévère, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA) mais aussi chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une arythmie cardiaque symptomatique menaçant le pronostic vital est limitée. Le losartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. L'association du losartan et d'un bétabloquant doit être utilisée avec prudence (voir rubrique 5.1).

### Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie ischémique obstructive

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une attention particulière est requise chez les patients atteints d'une sténose aortique ou mitrale, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

### Grossesse

Le losartan ne doit pas être débuté au cours de la grossesse. Chez les patientes qui envisagent une grossesse, à moins que le traitement par losartan soit considéré comme essentiel, le traitement antihypertenseur devra être modifié pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par le losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

### Autres mises en garde et précautions

Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le losartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine semblent être moins efficaces pour diminuer la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des concentrations en rénine basse dans la population hypertendue de race noire.

### Intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, malabsorption du glucose-galactose

Les patients atteints des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### Sorbitol/Intolérance au fructose

Le solvant contient du sorbitol. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Para-hydroxybenzoate de méthyle et para-hydroxybenzoate de propyle

Ils peuvent provoquer des réactions allergiques (parfois retardées).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

D'autres antihypertenseurs peuvent majorer l'action hypotensive du losartan. Le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec d'autres substances entraînant une hypotension considérée comme effet indésirable (telles que les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine).

Le losartan est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 2C9 en son métabolite acide carboxylique actif. Il a été observé dans une étude clinique que le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9) diminue l'exposition au métabolite actif d'environ 50 %. La concentration plasmatique du métabolite actif est diminuée de 40 % en cas d'administration concomitante de losartan et de rifampicine (un inducteur des enzymes du métabolisme). La pertinence clinique de cet effet est inconnue. Aucune différence en termes d'exposition n'a été observée en cas d'administration concomitante avec la fluvastatine (un inhibiteur faible du CYP2C9).

Comme avec d'autres médicaments qui inhibent l'angiotensine II ou ses effets, l'administration concomitante de médicaments retenant le potassium (par exemple les diurétiques épargneurs de potassium : amiloride, triamtéridine, spironolactone) ou susceptibles d'augmenter les taux de potassium, (par exemple l'héparine), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium peut provoquer une élévation de la kaliémie. Une administration concomitante est déconseillée.

Des augmentations réversibles de la lithémie avec ou sans phénomène toxique associé ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'IEC. De très rares cas ont également été rapportés avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La prudence s'impose en cas de co-administration de lithium et de losartan. Si cette association s'avère indispensable, il est recommandé de surveiller la lithémie.

L'effet antihypertenseur peut être diminué en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide

acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires et AINS non sélectifs). Chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, la co-administration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner une aggravation de la fonction rénale, avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être hydratés de façon adaptée et il convient de contrôler la fonction rénale en début de traitement et régulièrement ensuite.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Le losartan ne doit pas être utilisé pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). Le losartan est contre-indiqué pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après une exposition au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AIIA) au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe. A moins que le traitement AIIA soit considéré comme essentiel, chez les patientes qui envisagent une grossesse, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition à un traitement par losartan pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir aussi rubriques 5.3).

En cas d'exposition au losartan à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographique foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveaux-nés de mère traitée par losartan doivent être surveillés sur le plan tensionnel.

##### Allaitement

On ne sait pas si le losartan est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, le losartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. En raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, le losartan est contre-indiqué au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machines doivent être avertis que les traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des étourdissements ou une somnolence, en particulier en début de traitement ou lors d'une augmentation de la posologie.

#### **4.8 Effets indésirables**

Le losartan a été évalué dans les études cliniques suivantes :

- des essais cliniques contrôlés réalisés chez environ 3 300 patients adultes de 18 ans et plus, avec hypertension artérielle essentielle
- un essai clinique contrôlé réalisé chez 9 193 patients hypertendus, âgés de 55 à 80 ans, avec hypertrophie ventriculaire gauche
- un essai clinique contrôlé réalisé chez environ 3 900 patients de 20 ans et plus avec insuffisance cardiaque chronique
- un essai clinique contrôlé réalisé chez 1 513 patients diabétiques de type 2, âgés de 31 ans et plus, avec protéinurie
- un essai clinique contrôlé réalisé chez 177 enfants et adolescents de 6 à 16 ans hypertendus.

Dans ces essais cliniques, les étourdissements étaient l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté.

La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) ; très rare ( $< 1/10\,000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### Hypertension

Les événements indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques contrôlées menées avec le losartan dans l'hypertension essentielle chez environ 3 300 patients adultes de 18 ans et plus :

##### *Affections du système nerveux :*

Fréquent : étourdissements, vertiges

Peu fréquent : somnolence, céphalées, troubles du sommeil

##### *Affections cardiaques :*

Peu fréquent : palpitations, angor

##### *Affections vasculaires :*

Peu fréquent : hypotension orthostatique (en particulier chez les patients en hypovolémie, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou traités par diurétiques à hautes doses), effets orthostatiques dose-dépendants, rash

##### *Affections gastro-intestinales :*

Peu fréquent : douleurs abdominales, constipation persistante

##### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Peu fréquent : asthénie, fatigue, œdème

#### *Investigations*

Dans les études cliniques contrôlées, des modifications cliniquement significatives des paramètres biologiques standards ont été rarement associées à l'administration de comprimés de losartan. Des élévations de l'ALAT sont survenues rarement et en général ont disparu à l'arrêt du traitement. Dans les études cliniques menées dans l'hypertension, 1,5 % des patients ont développé une hyperkaliémie (taux de potassium sérique  $> 5,5 \text{ mmol/l}$ ).

#### Hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche

Les événements indésirables suivants ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez 9 193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche :

##### *Affections du système nerveux :*

Fréquent : étourdissements

##### *Affections de l'oreille et du labyrinthe :*

Fréquent : vertiges

##### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Fréquent : asthénie/fatigue

#### Insuffisance cardiaque chronique

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez environ 3 900 patients âgés de 20 ans et plus, atteints d'insuffisance cardiaque :

##### *Affections du système nerveux :*

Peu fréquent : étourdissements, céphalées

Rare : paresthésies

*Affections cardiaques :*

Rare : syncope, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral

*Affections vasculaires :*

Peu fréquent : hypotension y compris hypotension orthostatique

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*

Peu fréquent : dyspnée

*Affections gastro-intestinales :*

Peu fréquent : diarrhées, nausées, vomissements

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Peu fréquent : urticaire, prurit, rash

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Peu fréquent : asthénie/fatigue

*Investigations*

Peu fréquent : élévations de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie

**Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale**

Dans une étude clinique contrôlée menée chez 1 513 patients diabétiques de type 2 avec protéinurie, âgés de 31 ans et plus (étude RENAAL, voir rubrique 5.1), les événements indésirables les plus fréquents, liés au losartan, sont les suivants :

*Affections du système nerveux :*

Fréquent : étourdissements

*Affections vasculaires :*

Fréquent : hypotension

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Fréquent : asthénie/fatigue

*Investigations :*

Fréquent : hypoglycémie, hyperkaliémie

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une plus grande fréquence chez les patients traités par losartan que chez ceux sous placebo :

*Affections hématologiques et du système lymphatique :*

Fréquence inconnue : anémie

*Affections cardiaques :*

Fréquence inconnue : syncope, palpitations

*Affections vasculaires :*

Fréquence inconnue : hypotension orthostatique

*Affections gastro-intestinales :*

Fréquence inconnue : diarrhée

*Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :*

Fréquence inconnue : douleur dorsale

*Affections du rein et des voies urinaires :*  
Fréquence inconnue : infection des voies urinaires

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*  
Fréquence inconnue : syndrome pseudo-grippal

*Investigations :*  
Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, une hyperkaliémie > 5,5 mEq/l a été observée chez 9,9 % des patients traités par le losartan (comprimés) et 3,4 % des patients sous placebo.

Depuis la mise sur le marché  
Les événements indésirables ci-dessous ont été rapportés depuis la mise sur le marché :

*Affections hématologiques et du système lymphatique :*  
Fréquence inconnue : anémie, thrombopénie

*Affections du système immunitaire :*  
Rare : hypersensibilité : réactions anaphylactiques, angio-oedème avec gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un oedème du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue. Certains de ces patients avaient des antécédents d'angio-oedème lié à l'administration d'autres médicaments, notamment des IEC ; vascularite incluant un purpura rhumatoïde (Henoch-schonlein).

*Affections du système nerveux :*  
Fréquence inconnue : migraine

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*  
Fréquence inconnue : toux

*Affections gastro-intestinales :*  
Fréquence inconnue : diarrhée

*Affections hépatobiliaries :*  
Rare : hépatite  
Fréquence inconnue : anomalies de la fonction hépatique

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*  
Fréquence inconnue : urticaire, prurit, rash

*Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :* Fréquence inconnue : myalgies, arthralgies

*Affections du rein et des voies urinaires :*  
Des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, dues à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, ont été rapportées chez des patients à risque ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique  
Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques semble être comparable à celui observé chez les adultes. Les données sont limitées dans cette population.

## 4.9 Surdosage

*Symptômes d'une intoxication*  
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Les symptômes les plus probables, en fonction de l'importance du surdosage, sont une hypotension, une tachycardie et éventuellement une bradycardie.

## *Traitemenent de l'intoxication*

La conduite à tenir dépend du délai écoulé depuis l'ingestion du médicament ainsi que du type et de la sévérité des symptômes. La priorité doit être donnée à la stabilisation du système cardiovasculaire. Après une ingestion orale, il est recommandé d'administrer une dose suffisante de charbon activé et de surveiller ensuite étroitement les paramètres vitaux, en les corrigant si nécessaire. Ni le losartan ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, non associés  
Code ATC : C09CA01

Le losartan est un antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1). L'angiotensine II, vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine et un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus (muscle lisse vasculaire, glande surrénale, reins et cœur par exemple) et exerce plusieurs actions biologiques importantes, notamment la vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le losartan inhibe sélectivement les récepteurs AT1. *In vitro* et *in vivo*, le losartan et son métabolite acide carboxylique pharmacologiquement actif, (E-3174) inhibent tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II, quelle que soit la source ou la voie de synthèse.

Le losartan n'a pas d'effet agoniste ou inhibiteur sur d'autres récepteurs hormonaux ou sur les canaux ioniques qui jouent un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), l'enzyme qui dégrade la bradykinine. Il n'y a donc pas de potentialisation des effets indésirables induits par la bradykinine.

Lors de l'administration de losartan, la suppression de la rétroaction négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine induit une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP). Cette augmentation entraîne une élévation de l'angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertensive et la diminution de l'aldostérone plasmatique sont maintenues, ce qui indique une inhibition efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du losartan, l'ARP et le taux d'angiotensine II reviennent aux valeurs initiales dans les trois jours.

Le losartan et son principal métabolite actif ont une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs AT1 que pour les récepteurs AT2. Le métabolite actif est 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.

#### Etudes dans l'hypertension

Dans les études cliniques contrôlées, le losartan administré en une prise par jour chez des patients présentant une hypertension essentielle légère à modérée a induit des réductions statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique. Les mesures tensionnelles effectuées 24 heures après la prise *versus* 5 à 6 heures après la prise ont montré une diminution de la pression artérielle sur 24 heures ; le rythme diurne naturel a été maintenu. La diminution de la pression artérielle à la fin de l'intervalle séparant deux prises a été de 70 % à 80 % de celle de l'effet observé 5 à 6 heures après la prise.

Chez les patients hypertendus, l'arrêt du losartan n'a pas entraîné d'augmentation subite de la pression artérielle (effet rebond). Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, le losartan n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la fréquence cardiaque.

L'efficacité du losartan est comparable chez l'homme et la femme ainsi que chez les patients

hypertendus jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés.

#### Etude LIFE

L'étude LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) était une étude randomisée en triple aveugle, contrôlée contre comparateur actif, menée chez 9 193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan ou 50 mg d'aténolol une fois par jour. Si l'objectif de pression artérielle (< 140/90 mmHg) n'était pas atteint, l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) était ajouté en premier lieu puis, si besoin, la dose de losartan ou d'aténolol était ensuite augmentée à 100 mg une fois par jour. D'autres antihypertenseurs, à l'exclusion des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des bêtabloquants, étaient ajoutés, si nécessaire, pour atteindre l'objectif de pression artérielle.

La durée moyenne de suivi était de 4,8 ans.

Le critère principal d'évaluation était un critère composite de morbi-mortalité cardiovasculaire, mesuré par la réduction de l'incidence combinée de décès cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde. La pression artérielle a été diminuée significativement à des niveaux similaires dans les deux groupes. Le traitement par le losartan a induit une réduction du risque de 13,0 % ( $p = 0,021$ , intervalle de confiance à 95 % 0,77-0,98) par rapport à l'aténolol pour le critère composite principal. Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence des AVC. Le losartan a réduit le risque d'AVC de 25 % par rapport à l'aténolol ( $p = 0,001$ , intervalle de confiance à 95 % 0,63-0,89). L'incidence des décès cardiovasculaires et des infarctus du myocarde n'a pas été significativement différente entre les groupes.

#### *Race*

Dans l'étude LIFE, le risque de présenter le critère composite principal, c'est-à-dire un événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire) et en particulier AVC, a été plus élevé chez les patients de race noire traités par le losartan que chez ceux recevant l'aténolol. Les résultats de morbi-mortalité cardiovasculaires, observés dans l'étude LIFE avec le losartan *versus* aténolol, ne concernent donc pas les patients hypertendus de race noire avec hypertrophie ventriculaire gauche.

#### Etude RENAAL

L'étude RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) était une étude clinique contrôlée internationale menée chez 1 513 patients diabétiques de type 2 présentant une protéinurie avec ou sans hypertension. 751 patients ont été traités par le losartan. L'objectif de l'étude était de démontrer l'effet néphroprotecteur du losartan au-delà des bénéfices du contrôle tensionnel seul.

Des patients présentant une protéinurie et une créatininémie comprise entre 1,3 et 3,0 mg/dl ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan une fois par jour, avec augmentation de la dose si nécessaire, pour obtenir le contrôle tensionnel, ou un placebo, en complément d'un traitement antihypertenseur conventionnel, à l'exclusion des IEC et des antagonistes de l'angiotensine II.

Les investigateurs devaient augmenter la posologie du médicament étudié à 100 mg par jour si besoin ; 72 % des patients ont pris la dose de 100 mg par jour pendant la plus grande partie de l'étude. D'autres antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha- et bêtabloquants ainsi qu'antihypertenseurs d'action centrale) étaient autorisés dans les deux groupes en traitement d'appoint selon les besoins. Les patients ont été suivis pendant des périodes allant jusqu'à 4,6 ans (3,4 ans en moyenne).

Le critère principal de l'étude était un critère composite comprenant le doublement de la créatininémie, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (nécessité de dialyse ou de transplantation) ou le décès.

Les résultats ont montré une réduction du risque de 16,1 % ( $p = 0,022$ ) avec le losartan (327 événements) par rapport au placebo (359 événements) pour le nombre de patients atteignant le critère composite principal. Pour les composants individuels et combinés du critère principal énumérés

ci-dessous, les résultats ont montré une réduction significative du risque dans le groupe traité par le losartan : réduction du risque de 25,3 % pour le doublement de la créatinémie ( $p = 0,006$ ), de 28,6 % pour l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale ( $p = 0,002$ ), de 19,9 % pour l'insuffisance rénale terminale ou le décès ( $p = 0,009$ ), de 21,0 % pour le doublement de la créatininémie ou l'insuffisance rénale terminale ( $p = 0,01$ ). L'incidence de mortalité toute cause n'a pas été significativement différente entre les deux groupes. Dans cette étude, le losartan a été généralement bien toléré, le nombre d'arrêts de traitement pour événements indésirables étant comparable entre les deux groupes.

#### Etudes ELITE I et ELITE II

Dans l'étude ELITE de 48 semaines menée chez 722 patients atteint d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA), il n'a pas été observé de différence entre les patients traités par le losartan et ceux traités par le captopril pour le critère principal de modification à long terme de la fonction rénale. La réduction du risque de mortalité avec le losartan par rapport au captopril observée dans l'étude ELITE I n'a pas été confirmée dans l'étude ELITE II ultérieure, qui est décrite ci-après.

Dans l'étude ELITE II, 50 mg de losartan une fois par jour (dose initiale de 12,5 mg, augmentée à 25 mg puis à 50 mg une fois par jour) a été comparé à 50 mg de captopril trois fois par jour (dose initiale de 12,5 mg, augmentée à 25 mg puis à 50 mg trois fois par jour). Le critère principal de cette étude prospective était la mortalité toute cause.

Dans cette étude, 3152 patients présentant une insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) ont été suivis pendant près de deux ans (médiane : 1,5 ans) pour déterminer si le losartan était supérieur au captopril pour réduire la mortalité toute cause. Le critère principal n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le losartan et le captopril pour la réduction de la mortalité toute cause.

Dans les deux études cliniques contrôlées contre comparateur actif (et non contre placebo) menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, la tolérance du losartan a été supérieure à celle du captopril, d'après l'incidence significativement inférieure d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables et la fréquence significativement plus faible de toux.

Une augmentation de la mortalité par rapport à l'état initial a été observée dans l'étude ELITE II dans le petit sous-groupe des patients prenant des bêtabloquants (22 % de tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque).

#### Hypertension en pédiatrie

L'effet antihypertenseur du losartan a été établi dans une étude clinique menée chez 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, pesant plus de 20 kg et ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>. Les patients qui pesaient de 20 kg à 50 kg ont reçu 2,5 mg, 25 mg ou 50 mg de losartan par jour et les patients qui pesaient plus de 50 kg ont reçu 5 mg, 50 mg ou 100 mg de losartan par jour. A la fin des trois semaines, le losartan pris une fois par jour avait fait diminuer de façon dose-dépendante la pression artérielle au creux de l'effet.

Globalement, il existe un effet dose-dépendant. L'effet dose-dépendant était particulièrement marqué en comparant le groupe recevant la dose la plus faible et celui recevant la dose intermédiaire (période I : - 6,2 mmHg vs - 11,65 mmHg) mais était moins net en comparant le groupe recevant la dose intermédiaire et celui recevant la dose la plus élevée (période I : - 11,65 mmHg vs - 12,21 mmHg). Les doses les plus faibles étudiées, 2,5 mg et 5 mg, qui correspondaient à une dose quotidienne moyenne de 0,07 mg/kg, n'ont pas semblé conférer une efficacité antihypertensive uniforme. Ces résultats ont été confirmés au cours de la période II de l'étude pendant laquelle les patients ont été randomisés pour continuer à recevoir le losartan ou pour recevoir le placebo, après trois semaines de traitement. La différence de diminution de la pression artérielle par rapport au placebo était plus importante dans le groupe recevant la dose intermédiaire (6,70 mmHg pour la dose intermédiaire *versus* 5,38 mmHg pour la dose la plus élevée). L'augmentation de la pression artérielle diastolique au creux de l'effet a été identique chez les patients sous placebo et chez ceux qui continuaient à recevoir le losartan à la dose la plus faible dans chaque groupe, ce qui semble indiquer à nouveau que la dose la plus faible dans chaque groupe n'a pas eu d'effet antihypertenseur significatif.

Les effets à long terme du losartan sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme d'un traitement antihypertenseur par le losartan pendant l'enfance pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaires n'a pas été établie.

L'Agence européenne d'évaluation des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études dans l'hypertension artérielle réalisées avec <Cozaar et noms associés – Voir Annexe I – A compléter au niveau national > dans un sous-groupe ou plus d'enfants et adolescents avec protéinurie, voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'usage pédiatrique.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage, pour former un métabolite acide carboxylique actif, et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33 %. Les concentrations moyennes de losartan et de son métabolite actif au pic de l'effet sont atteintes en 1 heure et 3 à 4 heures respectivement.

### Distribution

Le losartan et son métabolite actif sont liés à 99 % au moins aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Le volume de distribution du losartan est de 34 litres.

### Métabolisme

Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie intraveineuse ou orale sont transformés en son métabolite actif. Après une administration orale et intraveineuse de losartan marqué au <sup>14</sup>C, la radioactivité en circulation dans le plasma est attribuée essentiellement au losartan et à son métabolite actif. Une très faible transformation du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ 1 % des patients étudiés.

En plus du métabolite actif, des métabolites inactifs sont formés.

### Elimination

Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 600 ml/mn et 50 ml/mn. Les clairances rénales de ces deux composés sont respectivement d'environ 74 ml/mn et 26 ml/mn. Après administration orale, 4 % environ de la dose de losartan sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 6 % environ sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire pour des doses orales de losartan allant jusqu'à 200 mg.

Après administration orale, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif diminuent de façon poly-exponentielle, avec une demi-vie terminale de l'ordre de 2 heures et de 6 à 9 heures, respectivement. En cas d'administration d'une dose de 100 mg en une prise par jour, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de façon significative dans le plasma.

Le losartan et ses métabolites sont éliminés par voies biliaire et urinaire. Chez l'Homme, après administration d'une dose orale/intraveineuse de losartan marqué au <sup>14</sup>C, environ 35 %/43 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 58 %/50 % dans les fèces.

### Populations de patients particulières

Les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif observées chez des hommes hypertendus âgés ne sont pas significativement différentes de celles observées chez des hommes hypertendus plus jeunes.

Chez des femmes hypertendues, les concentrations plasmatiques du losartan ont été jusqu'à deux fois plus élevées que chez des hommes hypertendus, alors que celles du métabolite actif n'ont pas été différentes entre les hommes et les femmes.

Après administration orale chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif ont été 5 et 1,7 fois plus élevées respectivement que chez le jeune volontaire de sexe masculin (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les concentrations plasmatiques du losartan ne sont pas modifiées chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/mn. Par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, l'ASC du losartan est environ 2 fois plus élevée chez les patients sous hémodialyse ou sous dialyse.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ne sont pas modifiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous hémodialyse.

Ni le losartan ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

#### Pharmacocinétique en pédiatrie

La pharmacocinétique du losartan après administration d'une dose orale quotidienne d'environ 0,54 mg/kg à 0,77 mg/kg (dose moyenne) a été étudiée chez 50 patients pédiatriques hypertendus âgés de 1 mois à 16 ans.

Les résultats ont montré que le losartan est transformé en son métabolite actif dans tous les groupes d'âge. Les résultats ont montré que les paramètres pharmacocinétique du losartan après administration orale ont été à peu près comparables chez les nourrissons et les enfants en bas âge, les enfants d'âge préscolaire, les enfants d'âge scolaire et les adolescents. La différence des paramètres pharmacocinétiques du métabolite a été plus grande entre les groupes d'âge étudiés. La différence devient cliniquement significative lorsque l'on compare les enfants d'âge préscolaire et les adolescents. L'exposition du groupe des nourrissons/enfants en bas âge était comparativement élevée.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'Homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, génotoxicité et de potentiel cancérogène. Dans les études de toxicité en doses multiples, l'administration de losartan a entraîné une diminution des paramètres liés aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrites), une augmentation de l'urée sanguine et des augmentations occasionnelles de la créatinine sérique, une diminution du poids du cœur (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Comme d'autres substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine, le losartan a provoqué des effets indésirables sur le développement tardif du fœtus, entraînant la mort du fœtus et des malformations.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Poudre*

Cellulose microcristalline (E460)

Lactose monohydraté

Amidon de maïs prégalatinisé

Stéarate de magnésium (E572)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

*Solvant*

Cellulose microcristalline  
Carboxyméthyle cellulose sodique  
Acide citrique anhydre  
Eau purifiée  
Gomme xanthane (E415)  
Para-hydroxybenzoate de méthyle (E218)  
Phosphate de sodium monobasique monohydraté  
Sorbitate de potassium (E202)  
Phosphate trisodique de sulfate de calcium carraghénate  
Arôme sucré goût agrumes  
Glycérine  
Para-hydroxybenzoate de propyle (E216)  
Citrate de sodium anhydre  
Saccharinate de sodium  
Sorbitol (E420)  
Emulsion Antifoam AF (contient : eau, polydiméthylsiloxane, C-14-18, mono- et diglycérides, stéarate de polyéthylène glycol et polyéthylène glycol).

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution : 4 semaines.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

**Kit : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.** A conserver dans l'emballage d'origine. Conserver la suspension préparée au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les composants suivants sont conditionnés sous forme de kit :

- 1 sachet aluminium de poudre contenant 500 mg de losartan potassique. Le sachet est constitué des matières suivantes, en partant de l'extérieur vers l'intérieur et la couche en contact avec le produit : PET/Encre/Adhésif/aluminium/Adhésif/PE
- 1 flacon blanc de 473 ml de solvant, en polyéthylène haute densité (PEHD)
- 1 flacon ambré de 240 ml en polyéthylène téréphthalate (PET) avec un bouchon de sécurité enfant en polypropylène pour mélanger la suspension
- 1 seringue doseuse en polypropylène de 10 ml pour administration orale, emballée individuellement dans un sac en polyéthylène scellé (polybag) avec un adaptateur en polyéthylène faible densité à enfoncez dans le goulot du flacon

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La suspension de losartan se présente sous forme d'un liquide blanc à blanc cassé après reconstitution avec le solvant fourni.

### Reconstitution de la suspension orale COZAAR (pour 200 ml de suspension à 2,5 mg/ml)

Ajouter 200 ml de solvant dans le flacon ambré en polyéthylène téréphthalate (PET) de 240 ml fourni. Avant d'ouvrir le sachet, taper doucement sur le côté pour faciliter le transfert du contenu. Ajouter avec précaution la totalité du contenu du sachet dans le flacon PET contenant le solvant, en tapant le

bord du sachet et retourner si nécessaire. Il est normal d'avoir un petit résidu de poudre adhérant sur les parois intérieures du sachet. Le sachet NE devra PAS être rincé. Revisser le bouchon sur le flacon et agiter pour mélanger les ingrédients. Après reconstitution, la suspension de losartan se présente sous forme d'un liquide blanc cassé. Dévisser le bouchon, enfoncer l'adaptateur dans le goulot du flacon et reboucher le flacon. La suspension devra être conservée au réfrigérateur pendant 4 semaines maximum entre 2 et 8°C. Agiter la suspension avant chaque utilisation et la remettre rapidement au réfrigérateur.

Jeter l'excédent de solvant non utilisé dans la préparation de la suspension.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{Tél.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

<{JJ mois AAAA}>

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****Etui du kit****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

COZAAR et noms associés (voir Annexe I) 2,5 mg/ml, poudre et solvant pour suspension orale

Losartan potassique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque sachet de poudre pour suspension orale contient 500 mg de losartan potassique. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 2,5 mg de losartan potassique.

Un flacon de suspension reconstituée (200 ml) contient 500 mg de losartan potassique.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Un ml de suspension contient 0,296 mg de para-hydroxybenzoate de méthyle, 0,041 mg de para-hydroxybenzoate de propyle, 50,6 mg de sorbitol et 1,275 mg de lactose.

Voir la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour suspension orale.

Ce conditionnement contient :

- 1 sachet aluminium de 500 mg de poudre de losartan potassique
- 1 flacon de 473 ml de solvant
- 1 flacon de 240 ml avec un bouchon de sécurité enfant pour mélanger la suspension
- 1 seringue doseuse de 10 ml pour administration orale
- 1 adaptateur flacon

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S) SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Kit : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine. Après reconstitution, conserver la suspension liquide au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 4 semaines au maximum.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}  
<{tél}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Pour les professionnels de santé uniquement : voir la notice pour les modalités de préparation de la suspension orale de losartan potassique. Il est normal d'avoir un petit résidu de poudre adhérant sur les parois intérieures du sachet. Le sachet ne doit pas être rincé.

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**Etiquette du sachet de poudre**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

COZAAR et noms associés (voir Annexe I) 2,5 mg/ml, poudre et solvant pour suspension orale  
Losartan potassique  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Contient 500 mg de losartan potassique

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES****Etiquette du flacon de solvant****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Solvant pour COZAAR et noms associés (voir annexe I) 2,5 mg/ml, poudre et solvant pour suspension orale  
Losartan potassique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)****3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Un ml de solvant contient 0,296 mg de para-hydroxybenzoate de méthyle, 0,041 mg de para-hydroxybenzoate de propyle, et 50,6 mg de sorbitol.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

473 ml de solvant

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

A préparer par les professionnels de santé uniquement. Voir la notice pour les modalités de préparation de la suspension orale <COZAAR> 2,5 mg/ml..

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES****Etiquette pour flacon ambré pour suspension orale****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

COZAAR et noms associés (voir Annexe I) 2,5 mg/ml, poudre et solvant pour suspension orale  
Losartan potassique

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un ml de suspension contient 2,5 mg de losartan potassique.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Un ml de suspension contient 0,296 mg de para-hydroxybenzoate de méthyle, 0,041 mg de para-hydroxybenzoate de propyle, 50,6 mg de sorbitol et 1,275 mg de lactose.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

200 ml de suspension orale

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S) SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP :

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine.

Après reconstitution, conserver la suspension liquide au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 4 semaines au maximum.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national]

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

## **NOTICE**

## **NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR**

**COZAAR et noms associés (voir annexe I) 2,5 mg/ml, poudre et solvant pour suspension orale**  
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

### **losartan potassique**

**Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

**Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que COZAAR et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre COZAAR
3. Comment prendre COZAAR
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver COZAAR
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE COZAAR ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ**

Le losartan (COZAAR) appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'angiotensine est une substance produite par votre organisme qui se lie aux récepteurs de la paroi des vaisseaux sanguins entraînant leur contraction. Cela induit une augmentation de la pression artérielle. Le losartan empêche la liaison de l'angiotensine II à ces récepteurs entraînant la dilatation des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle. Le losartan ralentit la dégradation de la fonction rénale chez les patients ayant une pression artérielle élevée et un diabète de type II.

COZAAR est utilisé :

- pour traiter les patients ayant une pression artérielle élevée (hypertension) chez les adultes et chez les enfants et adolescents de 6 à 16 ans,
- pour préserver la fonction rénale des patients hypertendus diabétiques de type 2 insuffisants rénaux présentant une protéinurie  $\geq 0,5\text{g/jour}$  (présence d'une quantité anormale de protéines dans les urines) confirmée par des examens biologiques,
- pour traiter les patients insuffisants cardiaques lorsque le médecin juge qu'un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC, médicament antihypertenseurs) ne convient pas. Si l'insuffisance cardiaque a été stabilisée par un IEC, le traitement ne doit être modifié pour le losartan,
- chez les patients présentant une hypertension et un épaissement du ventricule gauche. COZAAR réduit le risque d'accident vasculaire cérébral (indication LIFE).

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE COZAAR**

### **Ne prenez jamais COZAAR**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au losartan ou à l'un des excipients,
- si votre fonction hépatique est gravement dégradée,
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre COZAAR en début de grossesse - voir rubrique "Grossesse et allaitement"),
- si vous allaitez (voir également "Grossesse et allaitement").

### **Faites attention avec COZAAR**

Il est important d'avertir votre médecin avant de prendre COZAAR :

- si vous avez déjà eu un angio-oedème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) (voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »),
- si vous avez eu des vomissements importants ou des diarrhées, entraînant une perte très importante de liquides et/ou de sels de votre organisme,
- si vous prenez des diurétiques (médicaments qui augmentent la quantité d'eau passant au travers de vos reins) ou si vous faites un régime sans sel pouvant conduire à une perte importante de liquide et de sel de votre organisme (voir rubrique 3 "Posologie chez les groupes de patients particuliers"),
- si vous avez un rétrécissement ou un blocage des artères rénales ou si vous avez récemment bénéficié d'une transplantation rénale,
- si votre fonction hépatique est dégradée (voir sections 2 "ne prenez jamais COZAAR" et 3 "Posologie chez les groupes de patients particuliers"),
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque avec ou sans insuffisance rénale ou d'arythmie cardiaque sévère concomitante. Une attention particulière est nécessaire lorsque vous êtes traités simultanément par des bêtabloquants,
- si vous avez un problème de valves cardiaques ou du muscle cardiaque,
- si vous souffrez d'une maladie coronaire (causée par une réduction de la circulation sanguine dans les vaisseaux cardiaques), ou d'une maladie cérébro-vasculaire (causée par une réduction de la circulation sanguine dans le cerveau)
- si vous avez un hyperaldostéronisme primaire (un syndrome associé à une augmentation de la sécrétion d'aldostérone suite à une anomalie des glandes surrénales),

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance, les médicaments à base de plantes et les produits naturels, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Prenez des précautions particulières si vous prenez l'un des médicaments suivants lorsque vous êtes traité par COZAAR :

- d'autres médicaments antihypertenseurs, car ils pourraient entraîner une baisse supplémentaire de votre pression artérielle. La pression artérielle est susceptible d'être abaissée par l'un des médicaments/classes de médicaments suivants : antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, baclofène, amifostine,
- des médicaments épargnant le potassium ou qui peuvent augmenter le taux de potassium (par exemple : suppléments de potassium, substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium tels que certains diurétiques [amiloride, triamtérol, spironolactone] ou héparine)
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'indométacine, incluant les inhibiteurs de la COX-2 (médicaments réduisant l'inflammation et pouvant être utilisés pour diminuer la douleur)

car ils peuvent diminuer l'effet antihypertenseur du losartan. Si votre fonction rénale est altérée, l'utilisation concomitante de ces médicaments peut entraîner une aggravation de l'insuffisance rénale.

Les médicaments à base de lithium ne doivent être pris avec le losartan que sous le contrôle rapproché de votre médecin. Des précautions particulières (bilan sanguin) peuvent être appropriées.

### **Aliments et boissons**

COZAAR peut être pris au cours ou en-dehors des repas.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas prendre le losartan pendant les 12 premières semaines de la grossesse et vous ne devez absolument pas le prendre à partir de la 13<sup>e</sup> semaine car il est possible que son utilisation pendant la grossesse soit nocive pour le bébé.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte au cours de votre traitement par le losartan, parlez-en immédiatement à votre médecin. Un traitement alternatif adapté peut être initié d'avance si vous envisagez une grossesse.

Vous ne devez pas prendre le losartan si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Utilisation chez les enfants et adolescents**

COZAAR a été étudié chez les enfants. Pour plus d'informations parlez-en à votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il est peu probable que COZAAR affecte votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Cependant, comme avec de nombreux autres médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension, le losartan peut provoquer des étourdissements ou une somnolence chez certains patients. En cas d'étourdissements ou de somnolence, consultez votre médecin avant de conduire ou d'utiliser des machines.

### **Informations importantes concernant certains composants de COZAAR**

COZAAR contient du lactose monohydraté et du sorbitol. Si votre médecin vous a informé que vous ne pouviez pas tolérer certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

COZAAR contient également du para-hydroxybenzoate de méthyle et du para-hydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (parfois retardées).

## **3. COMMENT PRENDRE COZAAR**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Votre médecin décidera de la dose appropriée de COZAAR en fonction de votre état et si vous prenez d'autres médicaments. Il est important de continuer à prendre COZAAR aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit, afin de permettre un contrôle régulier de votre pression artérielle.

### **Patients adultes hypertendus**

La dose habituelle d'initiation est de 50 mg de losartan une fois par jour (20 ml de suspension COZAAR). L'effet sur la diminution de la pression artérielle atteint son maximum 3 à 6 semaines après le début du traitement. Chez certains patients la dose peut, plus tard, être augmentée à 100 mg de losartan une fois par jour (40 ml de suspension COZAAR).

Si vous avez l'impression que l'effet de COZAAR est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre

médecin ou votre pharmacien.

#### Enfants et adolescents (6 à 16 ans)

Chez les patients dont le poids corporel est compris entre 20 et 50 kg, la dose d'initiation recommandée est de 0,7 mg de losartan par kg, administrée une fois par jour (sans dépasser 25 mg ou 10 ml de suspension COZAAR). Le médecin pourra augmenter la dose si la tension artérielle n'est pas contrôlée.

#### Patients adultes hypertendus diabétiques de type 2

La dose habituelle d'initiation est 50 mg de losartan une fois par jour (20 ml de suspension COZAAR). La dose peut, plus tard, être augmentée à 100 mg de losartan une fois par jour (40 ml de suspension COZAAR) en fonction de la réponse tensionnelle.

Le losartan peut être pris avec d'autres médicaments antihypertenseurs (tels que les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les alpha ou bêtabloquants et les antihypertenseurs d'action centrale) ainsi qu'avec l'insuline et les autres médicaments antidiabétiques couramment utilisés (par exemple sulfonylurée, glitazones et inhibiteurs des glucosidases).

#### Patients adultes insuffisants cardiaques

La dose habituelle d'initiation est de 12,5 mg de losartan une fois par jour (5 ml de suspension COZAAR). Habituellement, la dose doit être augmentée par paliers chaque semaine (12,5 mg par jour la première semaine, 25 mg par jour la deuxième semaine, 50 mg par jour la troisième semaine) jusqu'à la dose d'entretien de 50 mg de losartan une fois par jour (20 ml de suspension COZAAR) en fonction de votre état.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, le losartan est habituellement associé à un diurétique (médicament qui augmente le passage de l'eau à travers le rein) et/ou digitalique (médicament qui aide le cœur à fonctionner plus efficacement) et/ou bêtabloquant.

#### **Posologie chez les groupes de patients particuliers**

Le médecin pourra prescrire une dose plus faible, en particulier en début de traitement chez certains patients, comme ceux traités par des diurétiques à doses élevées, ou les patients insuffisants hépatiques ou les patients de plus de 75 ans. L'utilisation de losartan n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave (voir rubrique "Ne prenez jamais COZAAR")

### **COMMENT MESURER ET DONNER UNE DOSE DE SUSPENSION ORALE**

#### **Toujours bien agiter la suspension orale COZAAR avant utilisation !**

1. Bien agiter le flacon avant utilisation.
2. Pousser le piston jusqu'à l'extrémité de la seringue.
3. Bien insérer la seringue dans l'adaptateur sur le goulot du flacon.



4. Retourner l'ensemble formé par la seringue, l'adaptateur et le flacon.
5. Tirer le piston pour aspirer le médicament dans la seringue



6. Remettre l'ensemble en position verticale.
7. Retirer la seringue et administrer le médicament.
8. Revisser le bouchon sur le flacon.



### **Si vous avez pris plus de COZAAR que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris accidentellement trop de suspension orale COZAAR, contactez immédiatement votre médecin. Les symptômes d'un surdosage sont une baisse excessive de la pression artérielle, une augmentation du rythme cardiaque ou parfois une diminution de celui-ci.

### **Si vous oubliez de prendre COZAAR**

Si vous avez accidentellement oublié de prendre votre dose quotidienne, prenez simplement la prochaine dose normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, COZAAR peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez l'effet suivant, arrêtez de prendre le losartan et informez immédiatement votre médecin ou allez aux urgences de l'hôpital le plus proche :

Une réaction allergique sévère (rash, démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la gorge qui peuvent entraîner des difficultés à avaler ou à respirer). Ceci est un effet secondaire grave pouvant survenir chez plus d'1 patient sur 10 000 mais moins d'1 patient sur 1000. Vous pouvez avoir besoin d'un avis médical en urgence ou d'une hospitalisation.

Les effets indésirables des médicaments sont classés comme suit :

<i>Très fréquent :</i>	<i>survenant chez plus de 1 patient sur 10</i>
<i>Fréquent :</i>	<i>survenant chez 1 à 10 patients sur 100</i>
<i>Peu fréquent :</i>	<i>survenant chez 1 à 10 patients sur 1 000</i>
<i>Rare :</i>	<i>survenant chez 1 à 10 patients sur 10 000</i>
<i>Très rare :</i>	<i>survenant chez moins de 1 patient sur 10 000</i>
<i>Fréquence indéterminée :</i>	<i>ne peut être estimée sur la base des données disponibles</i>

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec COZAAR:

*Fréquents :*

- étourdissements,
- hypotension,
- faiblesse,
- fatigue,
- trop peu de sucre dans le sang (hypoglycémie),
- trop de potassium dans le sang (hyperkaliémie).

*Peu fréquents :*

- somnolence,

- maux de tête,
- troubles du sommeil,
- sensations d'accélération du rythme cardiaque (palpitations),
- douleur dans la poitrine (angine de poitrine),
- baisse excessive de la pression artérielle (particulièrement après une perte d'eau excessive, patients en insuffisance cardiaque sévère ou sous traitement par des doses élevées de diurétiques),
- effet orthostatique lié à la dose telle que diminution de la pression artérielle lors du passage de la position couchée à la position assise,
- essoufflement (dyspnée),
- douleurs abdominales,
- constipation opiniâtre,
- diarrhée,
- nausées,
- vomissements,
- démangeaisons (prurit),
- éruption (urticaire),
- rash,
- gonflement local (œdème).

*Rare:*

- inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite incluant purpura de Henoch-Schonlein),
- engourdissement ou picotement (paresthesies),
- évanouissement (syncope),
- battements de cœur rapides et irréguliers (fibrillation auriculaire) attaque cérébrale (AVC),
- inflammation du foie (hépatite),
- élévation du taux de lalanine amino-transferase (ALAT), qui habituellement se normalise à larrêt du traitement.

*Fréquence inconnue :*

- diminution du nombre de globules rouges,
- diminution du nombre de plaquettes,
- migraine,
- toux,
- anomalies de la fonction hépatique,
- douleurs musculaires et articulaires,
- modification de la fonction rénale (qui peut être réversible à larrêt du traitement) incluant insuffisance rénale,
- syndrome pseudo-grippal,
- urémie,
- élévation de la créatinine et du potassium dans le sérum des patients en insuffisance cardiaque,
- douleur dorsale et infection urinaire.

Les effets indésirables chez les enfants sont identiques à ceux rapportés chez les adultes.

Si l'un de ces effets devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER COZAAR

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser COZAAR après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver dans l'emballage d'origine.

Après reconstitution, conserver la suspension liquide au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) pendant 4 semaines au maximum.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient COZAAR

La substance active est le losartan potassique.

Chaque sachet contient 500 mg de poudre de losartan potassique. Le mélange de chaque sachet avec 200 ml de solvant sera effectué par un professionnel de santé/pharmacien pour obtenir une suspension. Un ml de suspension contient 2,5 mg de losartan potassique.

Les autres composants sont :

Poudre

Cellulose microcristalline (E460), lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium (E572), hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464) et dioxyde de titane (E171).

Solvant

Cellulose microcristalline (E460), carboxyméthyle cellulose sodique, acide citrique anhydre, eau purifiée, gomme xanthane (E415), para-hydroxybenzoate de méthyle (E218), phosphate de sodium monobasique monohydraté, sorbate de potassium, phosphate trisodique de sulfate de calcium carraghénate, arôme sucré goût agrumes, glycérine, para-hydroxybenzoate de propyle (E216), citrate de sodium anhydre, saccharinate de sodium, sorbitol (E420), émulsion Antifoam AF (contient : eau, polydiméthylsiloxane, C-14-18, mono- et diglycérides, stéarate de polyéthylène glycol et polyéthylène glycol).

### Qu'est-ce que COZAAR et contenu de l'emballage extérieur

La poudre COZAAR est une poudre de couleur blanc à blanc cassé. Après suspension dans le solvant, COZAAR se présente sous forme d'un liquide blanc cassé.

COZAAR, poudre et solvant pour suspension orale est conditionné sous forme de kit contenant :

- un sachet aluminium contenant de la poudre équivalant à 500 mg de losartan potassique
- un flacon de 473 ml de solvant
- 1 flacon de 240 ml avec un bouchon de sécurité enfant pour mélanger la suspension
- 1 seringue doseuse de 10 ml pour administration orale
- 1 adaptateur pour goulot du flacon.

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

[A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{Tél.}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé sous le nom suivant :

COZAAR 2,5 mg/ml, poudre et solvant pour suspension orale

**dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen suivants :**

Autriche, Belgique/Luxembourg, Bulgarie, Chypre, Allemagne, Danemark, Estonie, Grèce, Finlande, France, Hongrie, Irlande, Italie, Lituanie, Lettonie, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Islande, Norvège.

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

[A compléter au niveau national]

Découpez suivant le pointillé -----

**Les informations suivantes sont destinées uniquement aux professionnels de santé :**

**Préparation de la suspension orale de losartan potassique (pour 200 ml de suspension à 2,5 mg/ml)**

Ajouter 200 ml de solvant dans le flacon ambré en polyéthylène téraphthalate (PET) de 240 ml fourni. Avant d'ouvrir le sachet, taper doucement sur le côté pour faciliter le transfert du contenu. Ajouter avec précaution la totalité du contenu du sachet dans le flacon PET contenant le solvant, en tapant le bord du sachet et retourner si nécessaire. Il est normal d'avoir un petit résidu de poudre adhérant sur les parois intérieures du sachet. Le sachet NE devra PAS être rincé. Mettre le bouchon sur le flacon et agiter pour mélanger les ingrédients. Après reconstitution, la suspension de losartan se présente sous forme d'un liquide blanc cassé. Retirer le bouchon, enfoncez l'adaptateur dans le goulot du flacon et reboucher le flacon. La suspension devra être conservée au réfrigérateur pendant 4 semaines au maximum entre 2 et 8°C. Agiter la suspension avant chaque utilisation et la remettre rapidement au réfrigérateur.

Jeter l'excédent de solvant non utilisé dans la préparation de la suspension.

### **ANNEXE III**

#### **CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les autorités nationales compétentes, en coordination avec l'État membre de référence, doivent s'assurer que les conditions suivantes sont respectées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Le demandeur s'engage à fournir les informations suivantes à l'autorité nationale compétente de l'État membre de référence, pour évaluation:

- Le rapport de sécurité mis à jour périodiquement est soumis tous les six mois pour un an. Après cette période d'un an, les données de sécurité sont évaluées et une décision est arrêtée de manière à déterminer si une période plus longue est autorisée pour le rapport de sécurité mis à jour périodiquement. Les données de sécurité sont présentées dans le rapport de sécurité mis à jour périodiquement en fonction du groupe d'âge et de la formulation utilisée (par exemple, comprimés ou suspension orale).
- Les mesures de suivi, telles qu'établies dans le rapport d'évaluation du comité des médicaments à usage humain (CHMP).