

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> Losartan potassique	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienne, Autriche	Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienne, Autriche	Cosaar 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienne, Autriche	Cosaar 100 mg - Filmdabletten	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 50 MG	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
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
Belgique	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Belgique	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 50 mg	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Belgique	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
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

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
Chypre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR	50MG	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Chypre	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	COZAAR	100MG	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	Cozaar	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Pays-Bas	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Pays-Bas	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonie	Cozaar	100mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonie	Cozaar	50mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Estonie	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonie	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
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

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
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Pays-Bas	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Pays-Bas	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
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
France	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Comprimé enrobé sécable	Voie Orale
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Allemagne	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Allemagne	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale

Allemagne	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Allemagne	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Grèce	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grèce	COZAAR	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Grèce	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grèce	COZAAR	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Grèce	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grèce	COZAAR	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Hongrie	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongrie	Cozaar	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Hongrie	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongrie	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Hongrie	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hongrie	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Royaume Uni	COZAAR 50 mg Film- coated Tablets	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Royaume Uni	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
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
Italie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbri 6, 00191 Rome, Italie	LORTAAN 50 mg comprimés revêtus de film	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Italie	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbri 6, 00191 Rome, Italie	LORTAAN 12,5 mg comprimés revêtus de film	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale

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

Lituanie	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituanie	Cozaar (Losartan)	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Lituanie	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituanie	Cozaar (Losartan)	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 50 MG	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Bruxelles, Belgique	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
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
Luxembourg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 100 mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Luxembourg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 50 mg	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Luxembourg	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Bruxelles, Belgique	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
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
Malte	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Malte	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume Uni	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale

Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar 50	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar 100	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Varsovie, Pologne	COZAAR	12.5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Varsovie, Pologne	COZAAR	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Pologne	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Varsovie, Pologne	COZAAR	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
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
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
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
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

Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
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
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
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
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

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

Islande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Islande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Islande	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	12,5 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	50 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Cozaar	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie Orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE, AINSI QUE DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE COZAAR ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Cozaar (losartan) a été inclus dans la liste de produits pour l'harmonisation des informations sur le produit, établie par le CMD(h), conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE afin de trouver une solution aux divergences entre les RCP autorisés au niveau national et, ainsi, d'harmoniser les RCP divergents au sein de l'Union européenne. Le losartan est un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (Ang-II) active administrée par voie orale agissant sur le sous-type de récepteur AT1, bloquant ainsi l'effet de l'Ang-II dans la cascade du système rénine-angiotensine (SRA). Le losartan est indiqué pour le traitement de l'hypertension. Le losartan peut également retarder la progression de la néphropathie diabétique et est également indiqué pour freiner la progression de l'insuffisance rénale chez les patients souffrant de diabète de type 2, d'hypertension et de microalbuminurie (> 30 mg/24 heures) ou de protéinurie (> 900 mg/24 heures).

Les principaux domaines de divergence du résumé des caractéristiques du produit existant étaient la section 4.1 «Indications thérapeutiques», la section 4.3 «Contre-indications» et la section 4.4 «Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi».

Indications thérapeutiques (section 4.1 du RCP)

- Traitement de l'hypertension essentielle

L'efficacité et la sécurité sont bien établies pour l'indication «traitement de l'hypertension essentielle». Par conséquent, le CHMP a considéré que cette indication est acceptable.

- Réduction du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche («indication LIFE»)

Au cours de la procédure de saisine, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a proposé de modifier l'indication afin de remplacer «morbidity et mortalité cardiovasculaires» par «accident cardiovasculaire». Après une évaluation attentive, le CHMP a considéré que cette indication est acceptable. L'étude LIFE a été évaluée par le passé, ce qui a conduit à l'enregistrement de l'indication élargie, à savoir la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires (mesurées par l'incidence combinée des décès dus à une maladie cardiovasculaire, un accident cardiovasculaire ou un infarctus du myocarde [MI]) au lieu des seuls accidents cardiovasculaires. Telle est l'indication actuellement proposée par le demandeur; elle a été enregistrée dans 15 États membres de l'UE. La raison de cette indication élargie est que l'étude LIFE n'était pas un essai contrôlé par placebo, observant les effets sur les accidents cardiovasculaires par rapport à ceux d'un placebo, mais un essai contrôlé activement, comparant un traitement antihypertenseur à base de losartan à un autre traitement à base d'aténolol à l'aide d'un résultat primaire composite sur les décès dus à des maladies cardiovasculaires, des accidents cardiovasculaires ou des infarctus du myocarde. Ce résultat composite peut être considéré comme représentatif de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires et s'est traduit par cette indication pour de nombreux médicaments ayant fait l'objet de discussions au sein du CHMP (ex: statines).

Au moment de l'étude, il a été observé que des bêtabloquants seuls, ou associés à des diurétiques, réduisaient de 15 à 45 % le taux d'événements cardiovasculaires. Dans l'étude LIFE, on a constaté un bénéfice supplémentaire en matière d'accidents cardiovasculaires apporté par le traitement basé sur le losartan, et les effets étaient similaires concernant l'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire; ce qui indique que l'effet bénéfique démontré des bêtabloquants sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires en général était également avéré pour le losartan.

Depuis lors, l'effet bénéfique de l'aténolol en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires a été remis en question. Une récente étude publiée dans le British Medical Journal montre que l'effet préventif particulier de l'aténolol sur les accidents cardiovasculaires est inférieur à l'effet d'autres antihypertenseurs; taux de réponse de 1,26 (intervalle de confiance 95 %: 1,15 à 1,38). Par conséquent, la réduction du risque de 25 % observée avec le losartan par rapport à l'aténolol place l'effet protecteur du losartan sur les accidents cardiovasculaires au même niveau que celui d'autres antihypertenseurs.

Par conséquent, l'indication proposée a été considérée comme acceptable après un vote à la majorité par le CHMP réuni en séance plénière et elle est soutenue avec la formulation suivante : «réduction des risques d'attaque chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche, avérée par ECG».

- Protection rénale chez les patients souffrant de diabète de type 2 et de protéinurie

Le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque de cette indication est positif. L'indication proposée s'appuie sur les résultats de l'étude RENAAL, au cours de laquelle les effets du losartan ont été étudiés en se basant sur un critère primaire composite associant résultats rénaux et mortalité chez des patients souffrant de diabète de type 2 accompagné de protéinurie. Le traitement par losartan, contre placebo, a entraîné une réduction du risque de 16,1 % en nombre de patients remplissant le critère primaire composite. Il y a également eu une nette réduction du risque de doublement de la créatinine sérique et d'insuffisance rénale en phase terminale dans le groupe de patients traités par losartan. Ces résultats ont été considérés comme cliniquement pertinents pour ce groupe de patients. Par conséquent, le CHMP a proposé que l'indication soit reformulée par «Traitement de l'insuffisance rénale chez les patients souffrant d'hypertension et de diabète de type 2 accompagnés de protéinurie > 0,5 g/jour dans le cadre d'un traitement antihypertenseur» afin de refléter les critères d'inclusion de l'étude RENAAL.

- Insuffisance cardiaque (en deuxième intention, lorsque les inhibiteurs de l'ECA ne sont pas adaptés)

Le CHMP était inquiet du fait que le rapport bénéfice/risque pour cette indication ne pouvait pas être clairement établi. Cette indication s'appuie principalement sur les résultats des essais cliniques ELITE I et II. Le CHMP a considéré que les données de ces essais pouvaient ne pas suffire à démontrer le bénéfice revendiqué. Tandis que l'étude ELITE I indiquait une réduction du risque de mortalité due à une insuffisance cardiaque chez des patients sous losartan, contre captopril, l'étude ELITE II ne visait pas à établir une efficacité équivalente du losartan et du captopril. De plus, l'étude n'a fourni aucune information sur l'effet que des doses plus élevées de losartan (supérieures à 50 mg) pourraient avoir sur l'amélioration de l'efficacité. De même, une étude en cours (HEAAL) comparant les doses de 50 mg et 150 mg de losartan chez des patients présentant une insuffisance cardiaque, pourrait apporter des informations pertinentes sur la question de la dose et résoudre d'autres questions restées sans réponse comme les résultats négatifs observés chez les patients sous bêtabloquants et losartan.

Après un vote à la majorité par le CHMP réuni en séance plénière, le CHMP a recommandé que la formulation suivante soit proposée afin de refléter les données des études ELITE I et II, dans le cadre d'une indication en deuxième intention : «Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (chez des patients âgés de 60 ans ou plus), lorsque le traitement par des inhibiteurs de l'ECA n'est pas considéré comme adapté en raison d'incompatibilités ou de contre-indications. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ayant été stabilisés à l'aide d'un inhibiteur de l'ECA ne doivent pas être placés sous losartan. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire supérieure ou égale à 40 % et doivent être stabilisés par un traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. L'association de losartan à un bêtabloquant doit être utilisée avec précaution».

Contre-indications (section 4.3 du RCP)

Le CHMP a considéré que les contre-indications suivantes devaient être incluses dans le RCP pour Cozaar dans tous les États membres: grossesse et allaitement; fonction hépatique sévèrement réduite; angine de poitrine; infarctus du myocarde; maladie cérébrovasculaire; sténose artérielle rénale; patients ayant subi une greffe de rein.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi (section 4.4 du RCP)

Le CHMP a considéré que les mises en garde suivantes devaient être incluses dans le RCP pour Cozaar dans tous les États membres: hypersensibilité; angio-œdème; chirurgie; anesthésie; hémodialyse; greffe de rein; patients noirs; maladie valvulaire obstructive.

Grossesse et allaitement

Le CHMP a considéré que le texte concernant la grossesse et l'allaitement dans le RCP (sections 4.3, 4.4 et 4.6) devait être modifié afin d'inclure le résultat du rapport du groupe de travail européen de pharmacovigilance (PhVWP) sur les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II), ainsi que des recommandations sur l'utilisation au cours du premier trimestre de grossesse (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). La grossesse et l'allaitement doivent figurer parmi les contre-indications et une formulation appropriée doit être incluse aux sections 4.3, 4.4 et 4.6 du RCP, et aux sections correspondantes de la notice.

Utilisation du losartan chez l'enfant et l'adolescent

D'après les données soumises dans le cadre de la procédure de saisine de l'article 30 et le résultat de l'évaluation par le groupe de travail européen de ces données pédiatriques, le CHMP a considéré que les conclusions du projet du groupe de travail pédiatrique européen sur le losartan devaient être intégrées aux sections 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit et dans les sections correspondantes de la notice.

La formulation suivante a été ajoutée à la section 4.2 du RCP «Posologie et mode d'administration»:

Hypertension pédiatrique

Les données sur l'efficacité et la sécurité du losartan chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 16 ans pour

le traitement de l'hypertension sont limitées (voir 5.1: Propriétés pharmacodynamiques). Des données pharmacocinétiques limitées concernant l'enfant souffrant d'hypertension au-delà de l'âge d'un mois sont disponibles (voir 5.2 : Propriétés pharmacocinétiques).

Chez les patients de plus de 20 kg et de moins de 50 kg et qui peuvent avaler des comprimés, la dose recommandée est de 25 mg une fois par jour. Dans de très rares cas, la dose peut être augmentée à un maximum de 50 mg une fois par jour. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle.

Chez les patients de plus de 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans de très rares cas, la dose peut être ajustée à un maximum de 100 mg une fois par jour. Des doses supérieures à 1,4 mg/kg (ou supérieures à 100 mg) par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

L'utilisation du losartan n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans, les données disponibles étant limitées pour ces groupes de patients.

Il n'est pas recommandé chez l'enfant présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m², aucune donnée n'étant disponible (voir également section 4.4).

Le losartan n'est pas non plus recommandé chez l'enfant souffrant de troubles hépatiques (voir également section 4.4).

La formulation suivante a été ajoutée à la section 4.4 du RCP «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi»:

Hypotension et troubles hydro/électrolytique

Une hypotension symptomatique, notamment après administration de la première dose et après augmentation de la dose, peut se produire chez les patients qui présentent un volume sanguin insuffisant et/ou une carence en sodium à la suite d'un traitement diurétique intense, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Il convient soit de corriger ces troubles avant l'administration de <COZAAR>, soit de recourir à une dose initiale plus faible (voir section 4.2). Cette remarque s'applique également aux enfants.

Troubles de la fonction hépatique

D'après les données pharmacocinétiques qui démontrent une nette augmentation des concentrations plasmatiques de losartan chez les patients cirrhotiques, une dose plus faible doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents de troubles hépatiques. Le losartan n'a pas fait l'objet d'expérience thérapeutique chez des patients souffrant de troubles hépatiques graves. Le losartan ne doit donc pas être administré à des patients présentant des troubles hépatiques graves (voir sections 4.2, 4.3 et 5.2). Le losartan n'est pas non plus recommandé chez l'enfant souffrant de troubles hépatiques (voir section 4.2).

Troubles de la fonction rénale

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine, des modifications de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, ont été signalés (en particulier chez des patients dont la fonction rénale dépend du système rénine-angiotensine-aldostérone tels que ceux souffrant d'insuffisance cardiaque grave ou d'un dysfonctionnement rénal préexistant). Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations du taux d'urée sanguine et de la créatinine sérique ont été observées chez des patients souffrant de sténose bilatérale des artères rénales ou de sténose unilatérale de l'artère rénale; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles dès l'interruption du traitement. Le losartan doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de sténose bilatérale des artères rénales ou de sténose unilatérale de l'artère rénale.

Le losartan n'est pas recommandé chez l'enfant présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m², aucune donnée n'étant disponible (voir section 4.2).

La fonction rénale doit être régulièrement surveillée au cours du traitement par losartan car elle peut se dégrader. Cela s'applique notamment lorsque le losartan est administré en présence d'autres troubles (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Il a été démontré que l'utilisation concomitante de losartan et d'inhibiteurs de l'ECA altère la fonction rénale. Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces produits n'est pas recommandée.

La formulation suivante a été ajoutée à la section 4.8 du RCP, Effets indésirables :

Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques semble être similaire à celui observé chez l'adulte. Les données sur la population pédiatrique sont limitées.

La formulation suivante a été ajoutée à la section 5.1 du RCP «Propriétés pharmacodynamiques»:

Hypertension pédiatrique

L'effet antihypertenseur de Cozaar a été établi lors d'une étude clinique portant sur 177 patients pédiatriques hypertendus de 6 à 16 ans dont le poids corporel était supérieur à 20 kg et le taux de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min/1,73 m². Les patients pesant plus de 20 kg et moins de 50 kg ont reçu 2,5, 25 ou 50 mg de losartan par jour et les patients pesant plus de 50 kg ont reçu 5, 50 ou 100 mg de losartan par jour. Après trois semaines, l'administration de losartan à raison d'une fois par jour a permis de diminuer la tension artérielle minimale proportionnellement à la dose.

Globalement, on a observé une relation dose/effet. Cette relation est devenue évidente dans le groupe sous faible dose par rapport au groupe sous dose moyenne (période I : -6,2 mmHg contre -11,65 mmHg) mais était atténuée lors de la comparaison du groupe sous dose moyenne au groupe sous dose élevée (période I : -11,65 mmHg contre -12,21 mmHg). Les doses les plus faibles étudiées, 2,5 mg et 5 mg, correspondant à une dose quotidienne moyenne de 0,07 mg/kg, n'ont pas semblé offrir une action efficacité antihypertensive systématique.

Ces résultats ont été confirmés au cours de la période II de l'étude au cours de laquelle les patients ont été randomisés pour continuer à recevoir soit du losartan soit un placebo, après trois semaines de traitement. La différence en termes d'augmentation de tension artérielle, contrôlée par placebo, était plus importante dans le groupe sous dose moyenne (6,70 mmHg sous dose moyenne contre

5,38 mmHg sous dose élevée). L'augmentation de la tension artérielle diastolique minimale était la même chez les patients recevant un placebo que chez ceux poursuivant le traitement par losartan à la dose la plus faible dans chaque groupe, ce qui laissait de nouveau penser que la dose la plus faible dans chaque groupe n'avait pas 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 losartan dans l'enfance visant à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été établie.

La formulation suivante a été ajoutée à la section 5.2 du RCP «propriétés pharmacocinétiques»:

Pharmacocinétique chez les patients pédiatriques

La pharmacocinétique du losartan a été étudiée chez 50 patients pédiatriques hypertendus âgés de plus de 1 mois à moins de 16 ans à la suite de l'administration orale quotidienne d'environ 0,54 à 0,77 mg/kg de losartan (doses moyennes).

Les résultats ont montré que le métabolite actif est formé à partir du losartan dans toutes les tranches d'âge. Les résultats ont montré des paramètres pharmacocinétiques globalement similaires pour le losartan après l'administration orale chez le nouveau-né, le tout-petit, l'enfant d'âge préscolaire, l'enfant d'âge scolaire et l'adolescent. Les paramètres pharmacocinétiques du métabolite différaient de manière plus marquée entre les tranches d'âge. Lors de la comparaison entre l'enfant d'âge préscolaire et l'adolescent, ces différences sont devenues statistiquement significatives. L'exposition du nouveau-né/tout-petit était comparativement élevée.

La formulation suivante a été ajoutée à la section 2 de la notice «Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cozaar» :

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

<COZAAR> a été étudié chez l'enfant. Pour plus d'informations, parlez-en à votre médecin.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, à l'étiquetage et à la notice,

- les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont été évalués en s'appuyant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique au sein du Comité,

- le CHMP a conclu que l'autorisation de mise sur le marché pouvait être harmonisée en se basant sur les indications suivantes :

-Traitement de l'hypertension essentielle

-Traitement de l'insuffisance rénale chez les patients souffrant d'hypertension et de diabète de type 2 accompagnés de protéinurie > 0,5 g/jour dans le cadre d'un traitement antihypertenseur

-Réduction du risque d'accident cardiovasculaire chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche, avérée par ECG (voir section 5.1 Etude Life, Race)

-Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (chez des patients âgés de plus de 60 ans), lorsque le traitement par des inhibiteurs de l'ECA n'est pas considéré comme adapté en raison d'incompatibilités, *notamment la toux*, ou de contre-indications. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ayant été stabilisés à l'aide d'un inhibiteur de l'ECA ne doivent pas être placés sous losartan. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire inférieure ou égale à 40 % et doivent être stabilisés par un traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

- la grossesse et l'allaitement doivent figurer parmi les contre-indications et une formulation appropriée doit être incluse aux sections 4.3, 4.4 et 4.6 du RCP, et aux sections correspondantes de la notice,

- l'utilisation du losartan chez les patients pédiatriques doit être incluse aux sections 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP, et les sections correspondantes de la notice,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III pour Cozaar et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 12,5 mg et noms associés (voir Annexe I), comprimé pelliculé
Cozaar 25 mg et noms associés (voir Annexe I), comprimé pelliculé
Cozaar 50 mg et noms associés (voir Annexe I), comprimé pelliculé
Cozaar 100 mg et noms associés (voir Annexe I), comprimé pelliculé

[A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Cozaar 12,5 mg contient 12,5 mg de losartan (sous forme de sel de potassium).
Chaque comprimé de Cozaar 25 mg contient 25 mg de losartan (sous forme de sel de potassium).
Chaque comprimé de Cozaar 50 mg contient 50 mg de losartan (sous forme de sel de potassium).
Chaque comprimé de Cozaar 100 mg contient 100 mg de losartan (sous forme de sel de potassium).

Chaque comprimé de Cozaar 12,5 mg contient 25,5 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de Cozaar 25 mg contient 12,75 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de Cozaar 50 mg contient 25,5 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de Cozaar 100 mg contient 51,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

[A compléter au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Cozaar 12,5 mg

Comprimé pelliculé ovale, de couleur bleue portant, sur une seule face, l'inscription "11".

Cozaar 25 mg

Comprimé pelliculé ovale, non sécable, de couleur blanche portant, sur une seule face, l'inscription "951".

Cozaar 50 mg

Comprimé pelliculé ovale, de couleur blanche portant, sur une face, l'inscription "952" et une barre de sécabilité sur l'autre face.

<Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.>

Cozaar 100 mg

Comprimé pelliculé en forme de larme, de couleur blanche portant, sur une seule face, l'inscription "960".

[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
- Traitement de l'atteinte rénale chez les patients 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 IEC est inadapté 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 ≤ 40 % et leur insuffisance cardiaque doit être stabilisée par traitement.
 - Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme (voir rubrique 5.1 : Etude LIFE, race).

4.2 Posologie et mode d'administration

Les comprimés de losartan doivent être avalés avec un verre d'eau.
Cozaar peut être pris au cours ou en-dehors des repas.

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. Cozaar peut être administré avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement avec des diurétiques (hydrochlorothiazide par exemple).

Hypertension chez les enfants et adolescents

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 Propriétés pharmacodynamiques). Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles chez l'enfant hypertendu âgé de plus d'un mois (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Chez les patients capables d'avaler des comprimés, la posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour pour un poids corporel compris entre 20 et 50 kg. Dans des cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à une dose maximale de 50 mg une fois par jour. 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.

Le losartan est déconseillé chez l'enfant de moins de 6 ans compte tenu de l'insuffisance de données 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 ml/mn/1,73 m² (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 $\geq 0,5$ 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. Cozaar 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 hypoglycémifiants couramment utilisés (par exemple sulfamides hypoglycémifiants, glitazones et inhibiteurs de la glucosidase).

Insuffisance cardiaque

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

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.

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 rubriques 4.4 et 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 déséquilibres hydro-électrolytiques

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 Cozaar ou d'instaurer le traitement à une posologie plus faible (voir rubrique 4.2). Ceci s'applique aussi aux enfants et aux adolescents.

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 Cozaar que dans le groupe recevant le placebo (voir rubrique 4.8, "Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale – *Investigations*" et "Depuis

la mise sur le marché – *Investigations*"). 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 non plus 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 $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (voir rubrique 4.2).

La fonction rénale devra être régulièrement surveillée avec attention 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.

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. Les comprimés de losartan ne devront donc pas être utilisés.

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 bêtabloquant 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.

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.

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, 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 Cozaar 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.

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

D'autres antihypertenseurs peuvent majorer l'action hypotensive du losartan. Autres substances entraînant une hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine :

Le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec ces médicaments qui abaissent la pression artérielle, que ce soit leur effet principal attendu ou un effet secondaire.

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, triamterène, 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^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). Le losartan est contre-indiqué pendant les 2^{ème} et 3^{ème} 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^{er} 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 au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe. A moins que le traitement antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II 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^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (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^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographique fœtale 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 (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

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, Cozaar 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

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).

Dans les études cliniques contrôlées menées dans l'hypertension essentielle, dans l'hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche, dans l'insuffisance cardiaque chronique ainsi que dans l'hypertension chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, les étourdissements ont été l'effet indésirable le plus fréquent.

Hypertension

Les événements indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques contrôlées menées avec le losartan dans l'hypertension essentielle :

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 déplétion intravasculaire, 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

Hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche

Les événements indésirables ci-dessous ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez des patients hypertendus 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 des patients 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

Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale

Dans une étude clinique contrôlée menée chez des patients diabétiques de type 2 avec protéinurie (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

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-œdème avec gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un œdème du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue. Certains de ces patients avaient des antécédents d'angio-œdème 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 hépatobiliaires :
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 :
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).

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 mmol/l). Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, une hyperkaliémie > 5,5 mmol/l a été observée chez 9,9 % des patients traités par le losartan (comprimés) et 3,4 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4 « Déséquilibres électrolytiques »).

Des cas d'élévation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

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

A ce jour, il n'existe pas de données relatives à un surdosage chez l'homme. Les symptômes les plus probables, en fonction de l'importance du surdosage, sont une hypotension, une tachycardie et éventuellement une bradycardie.

Traitement de l'intoxication

La conduite à tenir dépend du moment de l'ingestion du médicament ainsi que du type et de la sévérité des symptômes. La priorité doit être donnée à la stabilisation du système circulatoire. 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 corrigeant 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 atteints 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 de Cozaar 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 m². 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.

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 ^{14}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.

Élimination

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 ^{14}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 (doses moyennes) 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 cancérigène. 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

Chaque comprimé contient les composants inactifs suivants :

Cellulose microcristalline (E460)

Lactose monohydraté

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Stéarate de magnésium (E572)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Hypromellose (E464)

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg contient du potassium dont les quantités respectives sont les suivantes : 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) et 8,48 mg (0,216 mEq).

Les comprimés de Cozaar 12,5 mg peuvent également contenir la cire de carnauba (E903), du dioxyde de titane (E171), de la laque d'aluminium carmin d'indigo (E132).

Les comprimés de Cozaar 25 mg peuvent également contenir de la cire de carnauba (E903), du dioxyde de titane (E171).

Les comprimés de Cozaar 50 mg peuvent également contenir de la cire de carnauba (E903), du dioxyde de titane (E171).

Les comprimés de Cozaar 100 mg peuvent également contenir de la cire de carnauba (E903), du dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cozaar 12,5 mg - Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 ou 500 comprimés. Flacons HDPE de 100 comprimés. Un conditionnement de 35 comprimés (21 comprimés à 12,5 mg et 14 comprimés à 50 mg) ou 28 comprimés (21 comprimés à 12,5 mg et 7 comprimés à 50 mg) est disponible sous plaquette thermoformée PVC/PE/PVDC pour les patients nécessitant une titration de la dose.

Cozaar 25 mg - Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7 ou 28 comprimés.

Cozaar 50 mg - Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ou 500 comprimés. Flacons HDPE de 100 ou 300 comprimés. Plaquettes thermoformées PVC/aluminium/nylon avec opercule en aluminium. Boîtes de 10, 14 et 28 comprimés. Un conditionnement de 35 comprimés (21 comprimés à 12,5 mg et 14 comprimés à 50 mg) ou 28 comprimés (21 comprimés à 12,5 mg et 7 comprimés à 50 mg) sous plaquette thermoformée PVC/PE/PVDC est disponible pour les patients nécessitant une titration de la dose.

Cozaar 100 mg – Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés. Flacons HDPE de 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

[A compléter au niveau national]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter au niveau national]

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

<{JJ/MM/AAA}> <{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour Cozaar 12,5 mg sous plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 12,5 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 ou 500 comprimés pelliculés.

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

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

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 MARCHÉ
--

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU 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]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES ET LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée pour Cozaar 12,5 mg, comprimé pelliculé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 12,5 mg, comprimé pelliculé

Losartan

2. MODE D'ADMINISTRATION

[voir Annexe I – A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour Cozaar 12,5 mg en flacon HDPE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 12,5 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 comprimés pelliculés.

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 le flacon 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
--

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU 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]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etiquette flacon pour Cozaar 12,5 mg en flacon HDPE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 12,5 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 comprimés pelliculés.

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 le flacon 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
--

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU 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

Sans objet

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour Cozaar 25 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 25 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 25 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés.

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

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

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 MARCHÉ
--

[A compléter au niveau national]

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

[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]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES ET LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée pour Cozaar 25 mg, comprimé pelliculé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 25 mg, comprimé pelliculé

Losartan

2. MODE D'ADMINISTRATION

[voir Annexe I – A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour Cozaar 50 mg sous plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 50 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 50 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ou 500 comprimés.

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

Conserver la plaquette thermoformée dans l'étui extérieur.

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
--

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU 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]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES ET LES FILMS THERMOSOUEDES

Plaquette thermoformée pour Cozaar 50 mg comprimé pelliculé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 50 mg, comprimé pelliculé

Losartan

2. MODE D'ADMINISTRATION

[voir Annexe I – A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour Cozaar 50 mg en flacon HDPE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 50 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 50 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 ou 300 comprimés.

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 le flacon 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
--

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU 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]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etiquette flacon pour Cozaar 50 mg en flacon HDPE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 50 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 50 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 ou 300 comprimés.

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 le flacon 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
--

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU 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

Sans objet

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour Cozaar 100 mg sous plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 100 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 100 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés.

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

Conserver la plaquette thermoformée 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 MARCHÉ
--

[A compléter au niveau national]

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

[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]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES ET LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée pour Cozaar 100 mg, comprimé pelliculé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 100 mg, comprimé pelliculé

Losartan

2. MODE D'ADMINISTRATION

[voir Annexe I – A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour Cozaar 100 mg en flacon HDPE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 100 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 100 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 comprimés.

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 le flacon 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
--

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU 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]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etiquette flacon pour Cozaar 100 mg en flacon HDPE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 100 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé contient 100 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 comprimés.

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

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

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 MARCHÉ
--

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU 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]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui pour Cozaar 12,5 mg et 50 mg (titration, sous plaquette thermoformée)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cozaar 12,5 mg, comprimé pelliculé

Cozaar 50 mg, comprimé pelliculé

Losartan

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

Chaque comprimé pelliculé de Cozaar 12,5 mg contient 12,5 mg de losartan potassique.

Chaque comprimé pelliculé de Cozaar 50 mg contient 50 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Etui d'initiation de 28 jours

Chaque étui contient 35 comprimés :

21 comprimés à 12,5 mg de losartan potassique et 14 comprimés à 50 mg de losartan potassique.

Chaque étui contient 28 comprimés :

21 comprimés à 12,5 mg de losartan potassique et 7 comprimés à 50 mg de losartan potassique.

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

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU 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]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**Etui****Plaquette thermoformée pour Cozaar 12,5 mg, comprimé pelliculé****Plaquette thermoformée pour Cozaar 50 mg, comprimé pelliculé****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cozaar 12,5 mg, comprimé pelliculé

Cozaar 50 mg, comprimé pelliculé

Losartan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

SEMAINE 1

(jour 1 – 7)

1 comprimé = 12,5 mg/jour

A utiliser en premier

SEMAINE 2

(jour 8 – 14)

2 comprimés = 25 mg/jour

SEMAINE 3

(jour 15 – 21)

1 comprimé = 50 mg/jour

SEMAINE 4

(jour 22 – 28)

1 comprimé = 50 mg/jour

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Cozaar comprimé pelliculé 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 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),
- 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 épaississement du ventricule gauche. Cozaar réduit le risque d'accident vasculaire cérébral (indication LIFE).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE 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 ou pensez que vous pouvez l'être, ou si vous envisagez une grossesse (voir également "Grossesse et allaitement"),
- Si vous allaitez.

Faites attention avec Cozaar

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

- Si vous avez déjà eu un angio-œdème (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 " comment prendre COZAAR"),
- Si vous avez un rétrécissement ou un blocage des artères rénales ou si vous avez récemment reçu 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 hyperaldostérionisme 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, triamterène, 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 Cozaar pendant les 12 premières semaines de la grossesse et vous ne devez absolument pas le prendre à partir de la 13^e 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 Cozaar, 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 Cozaar si vous allaitez. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Utilisation chez les enfants et adolescents

Cozaar n'a pas 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. Si votre médecin vous a informé que vous ne pouviez pas tolérer certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

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 hypertendus

La dose habituelle d'initiation est de 50 mg de losartan une fois par jour (1 comprimé de Cozaar 50 mg). 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 (2 comprimés de Cozaar 50 mg).

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

Patients hypertendus diabétiques de type 2

La dose habituelle d'initiation est 50 mg de losartan une fois par jour (1 comprimé de Cozaar 50 mg). La dose peut, plus tard, être augmentée à 100 mg de losartan une fois par jour (2 comprimés de Cozaar 50 mg) en fonction de la réponse tensionnelle.

Les comprimés de losartan peuvent 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 insuffisants cardiaques

La dose habituelle d'initiation est de 12,5 mg de losartan une fois par jour (1 comprimé de Cozaar 12,5 mg). 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 (1 comprimé de Cozaar 50 mg) 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")

Administration

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. Essayez de prendre votre traitement quotidien à la même heure chaque jour. Il est important de ne pas arrêter le traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez pris plus de Cozaar que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés ou si un enfant a avalé des comprimés, contactez immédiatement votre médecin. Les symptômes d'un surdosage sont une baisse 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 oubliée 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 losartan et informez votre médecin ou allez immédiatement 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). C'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'une hospitalisation en urgence.

Les effets indésirables des médicaments sont classés comme suit :

Très fréquent :	survenant chez plus de 1 patient sur 10
Fréquent :	survenant chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 10
Peu fréquent :	survenant chez 1 patient sur 1 000 à 1 patient sur 100

Rare : survenant chez 1 patient sur 10 000 à 1 patient sur 1 000
Très rare : survenant chez moins de 1 patient sur 10 000
Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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 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
- Vomissement
- Démangeaisons (prurit)
- éruption (urticaire)
- rash
- gonflement local (œdème)

Rare:

- Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite incluant purpura de Henoch-Schonlein)
- Engourdissement ou picotement (paresthésies)
- évanouissement (syncope),
- battements de cœur rapides et irréguliers (fibrillation auriculaire) attaque cérébrale (AVC)
- inflammation du foie (hépatite)
- élévation du taux de l'alanine amino-transférase (ALAT), qui habituellement se normalise à l'arrêt 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 l'arrêt du traitement) incluant insuffisance rénale
- Syndrome pseudo-grippal

- Urémie
- Elévation de la créatinine et du potassium dans le sérum des patients en insuffisance cardiaque
- Douleur dorsale et infection urinaire

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.

La plaquette thermoformée doit être ouverte juste avant de prendre le médicament.

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 comprimé de Cozaar 12,5 mg contient 12,5 mg de losartan (sous forme de sel de potassium).

Chaque comprimé de Cozaar 25 mg contient 25 mg de losartan (sous forme de sel de potassium).

Chaque comprimé de Cozaar 50 mg contient 50 mg de losartan (sous forme de sel de potassium).

Chaque comprimé de Cozaar 100 mg contient 100 mg de losartan (sous forme de sel de potassium).

Les autres composants sont :

Cellulose microcristalline (E460), lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium (E572), hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464),

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg contiennent du potassium dans les proportions suivantes : 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) et 8,48 mg (0,216 mEq) respectivement.

Cozaar 12,5mg contient également : cire de carnauba (E903), dioxyde de titane (E171), laque d'aluminium carmin d'indigo (E 132).

Cozaar 25mg contient également : cire de carnauba (E903), dioxyde de titane (E171)

Cozaar 50mg contient également : cire de carnauba (E903), dioxyde de titane (E171),

Cozaar 100mg contient également : cire de carnauba (E903), dioxyde de titane (E171),

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

Cozaar 12,5 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés non sécables contenant 12,5 mg de losartan potassique

Cozaar 25 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés non sécables contenant 25 mg de

losartan potassique

Cozaar 50 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés sécables contenant 50 mg de losartan potassique

Cozaar 100 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés non sécables contenant 100 mg de losartan potassique

Cozaar est disponible dans les présentations suivantes :

Cozaar 12,5 mg : Plaquette thermoformée PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 ou 500 comprimés. Flacons HDPE de 100 comprimés. Un conditionnement de 35 comprimés (21 comprimés à 12,5 mg et 14 comprimés à 50 mg) ou 28 comprimés (21 comprimés à 12,5 mg et 7 comprimés à 50 mg) est disponible sous plaquette thermoformée PVC/PE/PVDC pour augmentation progressive de la dose.

Cozaar 25 mg : Plaquette thermoformée PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7 ou 28 comprimés.

Cozaar 50 mg : Plaquette thermoformée PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ou 500 comprimés. Flacons HDPE de 100 ou 300 comprimés. Plaquette thermoformées PVC/Aluminium avec opercule en aluminium pour les boîtes de 10, 14 et 28. Un conditionnement de 35 comprimés (21 comprimés à 12,5 mg et 14 comprimés à 50 mg) ou 28 comprimés (21 comprimés à 12,5 mg et 7 comprimés à 50 mg) est disponible sous plaquette thermoformée PVC/PE/PVDC pour augmentation progressive de la dose.

Cozaar 100mg : Plaquette thermoformée PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés. Flacons HDPE de 100 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Fabricant

[A compléter au niveau national]

[A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

<u>Etat membre</u>	<u>Nom de fantaisie</u>
Autriche	Cosaar 12,5 mg – Filmdabletten
Autriche	Cosaar 50 mg – Filmdabletten
Autriche	Cosaar 100 mg – Filmdabletten
Belgique	COZAAR 100 mg
Belgique	COZAAR 50 mg
Belgique	COZAAR 12,5 mg
Belgique	COZAAR CARDIO START
Belgique	LOORTAN 100 mg
Belgique	LOORTAN 50 mg
Belgique	LOORTAN 12,50 mg
Belgique	LOORTAN CARDIOSTART
Bulgarie	Cozaar
Chypre	COZAAR
Danemark	Cozaar, Cozaar Startpakke
Estonie	Cozaar, Cozaar 12,5 mg

Finlande	Cozaar
France	Cozaar 100 mg, comprimé pelliculé
France	Cozaar 50 mg, comprimé pelliculé
Allemagne	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten
Allemagne	LORZAAR 100 mg Filmtabletten
Allemagne	LORZAAR 50 mg Filmtabletten
Allemagne	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten
Allemagne	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten
Allemagne	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten
Allemagne	PINZAAR 100 mg Filmtabletten
Allemagne	PINZAAR 50 mg Filmtabletten
Allemagne	LORZAAR VARIPHARM START 12,5 mg Filmtabletten
Grèce	COZAAR
Hongrie	Cozaar
Irlande	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Irlande	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Irlande	COZAAR 12.5 mg Film-coated Tablets
Italie	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Italie	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italie	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film
Italie	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film
Italie	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italie	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film
Italie	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film
Italie	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film
Italie	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film
Lettonie	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Lettonie	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Lituanie	Cozaar (Losartan)
Luxembourg	COZAAR 100 mg
Luxembourg	COZAAR 50 mg
Luxembourg	COZAAR 12,5 mg
Luxembourg	COZAAR CARDIO START
Luxembourg	LOORTAN 100 mg
Luxembourg	LOORTAN 50 mg
Luxembourg	LOORTAN 12,50 mg
Luxembourg	LOORTAN CARDIOSTART
Malte	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita
Malte	Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita
Pays-Bas	Cozaar 50
Pays-Bas	Cozaar 100
Pologne	COZAAR
Portugal	COZAAR
Portugal	COZAAR 100 mg
Portugal	COZAAR IC
Portugal	COZAAR IC – Titulação
Portugal	LORTAAN IC
Portugal	LORTAAN IC- Titulação
Portugal	LORTAAN

Portugal	LORTAAN 100 mg
Roumanie	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg
Slovénie	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Slovénie	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Slovénie	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Espagne	Cozaar 12,5 mg Inicio
Espagne	Cozaar 50 mg
Espagne	Cozaar 100 mg
Suède	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Suède	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Suède	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Suède	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
Royaume-Uni	COZAAR 50 mg FILM-COATED TABLETS
Royaume-Uni	COZAAR 25 mg FILM-COATED TABLETS
Royaume-Uni	COZAAR 100 mg FILM-COATED TABLETS
Islande	Cozaar
Norvège	Cozaar"

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est