

## **ANEXO I**

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

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 50 mg - Filmtabletten	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Áustria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Wien, Austria	Cosaar 100 mg - Filmtabletten	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - COZAAR 100 mg Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 100 mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - COZAAR 50 MG Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 50 MG	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - COZAAR 12,5 mg Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Bélgica	Merck Sharp & Dohme BV - COZAAR CARDIO Chaussée de Waterloo 1135 START - B-1180 Brussels, Belgium	COZAAR CARDIO	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 100 mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 50 mg	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Bélgica	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN CARDIO	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Bulgária	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgaria	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV, COZAAR Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands		50MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Chipre	Merck Sharp & Dohme BV, COZAAR Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands		100MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
República Checa	Merck Sharp & Dohme BV, COZAAR 12,5mg Postbus 581, Waarderweg 39, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands		12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
República Checa	Merck Sharp & Dohme BV, COZAAR 50mg Postbus 581, Waarderweg 39,2003 PC, Haarlem, The Netherlands		50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
República Checa	Merck Sharp & Dohme BV, COZAAR 100mg Postbus 581, Waarderweg 39,2003 PC, Haarlem, The Netherlands		100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Cozaar Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands		12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Cozaar Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands		50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Cozaar Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, The Netherlands		100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Dinamarca	Merck Sharp & Dohme BV, Cozaar Startpakke Postbus 581, 2003 PC, Haarlem The Netherlands		12,5 mg + 50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	50mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar 12,5 mg	12,5mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM the Netherlands	Cozaar	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
França	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Paris Cedex 08, France	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR PROTECT 100 mg 100 mg Filmtabletten		Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR PROTECT 50 mg 50 mg Filmtabletten		Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	LORZAAR START 12,5 mg 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Alemanha	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germany	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Alemanha	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Germany	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Grécia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Greece	COZAAR	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Hungria	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Hungria	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Hungria	MSD Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Hungary	Cozaar	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets	12.5mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Itália	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Itália	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Itália	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Itália	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Rome, Italy	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Itália	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Itália	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Itália	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Rome, Italy	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Letónia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Cozaar 50 mg film-coated tablets	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Letónia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Latvia	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Lituânia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Lituânia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Lituânia	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lithuania	Cozaar (Losartan)	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - COZAAR 100 mg Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium		100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - COZAAR 50 MG Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A	
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - COZAAR 12,5 mg Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgium	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A	
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - COZAAR CARDIO Chaussée de Waterloo 1135 START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A	
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 100 mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 50 mg	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN 12,50 mg	12,5mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Luxemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgium	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., "Cozaar 100 mg" Hertford Road, Hoddesdon, United Kingdom Hertfordshire EN11 9BU	pilloli miksija b'rita	100mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., "Cozaar 50 mg" Hertford Road, Hoddesdon, United Kingdom Hertfordshire EN11 9BU	pilloli miksija b'rita	50mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Holanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 50	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Holanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 100	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Poland	COZAAR	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. COZAAR Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal		50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. COZAAR 100 mg Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal		100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. COZAAR IC Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal		12.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. COZAAR IC – Quinta da Fonte - Edifício Titulação Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portugal		12,5 mg + 50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN IC	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
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	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Portugal	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1º Venda Nova 2700-547 Amadora, Portugal	LORTAAN 100mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Roménia	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Şos. Bucureşti-Ploieşti, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, Bucureşti, România	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Eslováquia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	COZAAR	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Eslováquia	Merck Sharp & Dohme B.V. COZAAR 50 mg Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A	
Eslováquia	Merck Sharp & Dohme B.V. COZAAR 100 mg Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A	
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 12,5 mg filmsko 12,5 mg obložene tablete	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A	
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 50 mg filmsko 50 mg obložene tablete	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A	
Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 100 mg filmsko 100 mg obložene tablete	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A	
Espanha	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Espanha	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 50 mg	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Espanha	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spain	Cozaar 100 mg	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tablett	12,5 + 50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 50 mg filmdragerade tablett	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Suécia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar 100 mg filmdragerade tablett	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, United Kingdom	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100MG	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Islândia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Islândia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Islândia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Noruega	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A

Noruega	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	50 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
Noruega	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem The Netherlands	Cozaar	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral	N/A
						N/A
						N/A
						N/A

## **ANEXO II**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

COZAAR e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/ml pó e solvente para suspensão oral  
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada saqueta de pó para suspensão oral fornece 500 mg de losartan de potássio. Após reconstituição, cada mililitro de suspensão contém 2,5 mg de losartan de potássio.

Um frasco de suspensão reconstituída (200 ml) contém 500 mg de losartan de potássio.

*Excipientes:*

Cada mililitro de suspensão contém 0,296 mg de metil hidroxibenzoato; 0,041 mg propil hidroxibenzoato, 50,6 mg de sorbitol e 1,275 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para suspensão oral.

Pó branco a esbranquiçado.

O solvente é um líquido turvo e incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

- Tratamento da hipertensão essencial em adultos e em crianças e adolescentes dos 6-16 anos de idade.
- Tratamento da doença renal em doentes adultos com hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 com proteinúria  $\geq 0,5$  g/dia como parte integrante de um tratamento antihipertensor.
- Tratamento da insuficiência cardíaca crónica (em doentes  $\geq 60$  anos), quando não for considerado adequado o tratamento com um inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) devido a incompatibilidade, *especialmente tosse*, ou contra-indicação. Em doentes com insuficiência cardíaca que se encontram estabilizados com um inibidor ECA, não se recomenda a transferência para o losartan. Os doentes devem ter uma fracção de ejeção ventricular esquerda  $\leq 40\%$  e devem estar estabilizados sob o tratamento de insuficiência cardíaca crónica.
- Redução do risco de acidente vascular cerebral em doentes adultos hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG (ver 5.1: Estudo LIFE, Raça).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Hipertensão

A dose inicial e de manutenção habitual é de 50 mg uma vez por dia, para a maioria dos doentes. O efeito anti-hipertensor máximo é alcançado 3-6 semanas após o início da terapêutica. Alguns doentes poderão ainda beneficiar de um aumento da dose para 100 mg, uma vez por dia (de manhã).

O losartan pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensos, especialmente com diuréticos (por ex. hidroclorotiazida).

## Hipertensão em doentes pediátricos

Utilização em crianças e adolescentes (6 aos 16 anos):

São limitados os dados de eficácia e segurança do losartan para o tratamento da hipertensão em crianças e adolescentes com idade entre 6-16 anos (ver secção 5.1). Estão disponíveis dados limitados de farmacocinética em crianças hipertensas com mais de um mês de idade (ver secção 5.2).

A dose inicial recomendada em doentes >20 a <50 kg é de 0,7 mg/kg uma vez por dia (até um total de 25 mg, em casos excepcionais quando são necessárias doses alvo superiores a 25 mg, a dose máxima é de 50 mg). A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Em doentes > 50 kg, a dose habitual é 50 mg uma vez por dia. Em casos excepcionais a dose pode ser ajustada até um máximo de 100 mg uma vez por dia. Não foram estudadas em doentes pediátricos doses superiores a 1,4 mg/kg (ou que excedam 100 mg) por dia.

Para os doentes que conseguem engolir os comprimidos, também está disponível esta forma farmacêutica.

## Doentes pediátricos

A utilização de losartan não é recomendada: - em crianças com idade inferior a 6 anos, devido a dados de segurança e/ou eficácia insuficientes nestes grupos de doentes.

- Não é recomendado em crianças com taxa de filtração glomerular < 30 ml/ min/ 1,73 m<sup>2</sup> devido à ausência de dados (ver também secção 4.4).
- O losartan também não é recomendado em crianças com compromisso hepático (ver também secção 4.4).

## Doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e proteinúria ≥0,5 g/dia

A dose inicial habitual é de 50 mg uma vez por dia. Com base na resposta da pressão arterial, a dose poderá ser aumentada para 100 mg, uma vez por dia, um mês em diante após o início do tratamento. Losartan pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores (por ex., diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa-ou beta-adrenérgicos e fármacos de ação central) e também com insulina e outros medicamentos hipoglicemiantes frequentemente utilizados (por ex., sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

## Insuficiência cardíaca

A dose inicial habitual de losartan em doentes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg, uma vez por dia. De modo geral, a dose deverá ser titulada semanalmente (i.e. 12,5 mg por dia, 25 mg por dia, 50 mg por dia) até à dose de manutenção habitual de 50 mg, uma vez por dia, conforme a tolerância do doente.

## Redução no risco de acidente vascular cerebral em doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG

A dose inicial habitual é de 50 mg de losartan uma vez por dia. Com base na resposta da pressão arterial, deverá ser adicionada uma dose baixa de hidroclorotiazida e/ou aumentada a dose de losartan para 100 mg uma vez por dia.

## Populações especiais

### Utilização em doentes com depleção do volume intravascular:

Nos doentes com depleção do volume intravascular (por ex., os doentes tratados com elevadas doses de diuréticos), recomenda-se uma dose inicial de 25 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

### Utilização em doentes com compromisso renal e doentes em hemodiálise:

Não são necessários ajustes posológicos iniciais em doentes com compromisso renal e em doentes em hemodiálise.

#### Utilização em doentes com compromisso hepático:

Dever-se-á considerar uma dose mais baixa para os doentes com história de compromisso hepático. Não existe experiência terapêutica em doentes com compromisso hepático grave. Por isso, losartan é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 4.4).

#### Utilização nos idosos

Apesar da recomendação para se iniciar a terapêutica com 25 mg em doentes com mais de 75 anos de idade, geralmente não são necessários ajustes posológicos para os idosos.

#### Administração da suspensão oral

Agitar bem o frasco fechado da suspensão oral de losartan antes de usar. Empurrar o êmbolo do doseador completamente para baixo até à sua extremidade. Inserir o doseador dentro do adaptador que está no frasco do medicamento, até formar um selo apertado entre o frasco e o adaptador. Com o doseador, o adaptador e o frasco ligados, virar todo o conjunto ao contrário. Puxar o êmbolo para retirar o medicamento para dentro do doseador. Voltar a colocar todo o conjunto na posição vertical inicial. Remover o doseador e administrar a medicação. Re-colocar a tampa de origem no frasco.

Para reconstituição ver secção 6.6.

O losartan pode ser administrado com ou sem alimentos.

### **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes (ver secções 4.4 e 6.1).
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).
- Aleitamento (ver secção 4.6).
- Compromisso hepático grave.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hipersensibilidade

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

#### Hipotensão e Desequilíbrio hidro-electrolítico

Nos doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a tratamento diurético intenso, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômitos pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose e após aumento da dose. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração de losartan, ou então dever-se-á iniciar o tratamento com uma dose mais baixa (ver secção 4.2). Estas considerações são também aplicáveis às crianças dos 6 aos 16 anos de idade.

#### Desequilíbrio electrolítico

Nos doentes com compromisso renal, com ou sem diabetes, são frequentes os desequilíbrios electrolíticos, que devem ser tratados. Num estudo clínico realizado em doentes com diabetes tipo 2 e nefropatia, a incidência de hipercaliémia foi superior no grupo tratado com losartan em comparação com o grupo do placebo (ver secção 4.8). Por isso, as concentrações plasmáticas de potássio, bem como os valores de depuração da creatinina devem ser cuidadosamente monitorizados, especialmente em doentes com insuficiência cardíaca e depuração da creatinina entre 30-50 ml/min. Não é recomendada a utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal contendo potássio com losartan, ver secção 4.5).

### Compromisso hepático

Nos doentes com antecedentes de compromisso hepático será aconselhável uma dose mais baixa, visto que os dados farmacocinéticos demonstraram concentrações plasmáticas de losartan significativamente aumentadas em doentes com cirrose. Não há experiência terapêutica com losartan em doentes com compromisso hepático grave. Assim sendo, o losartan não pode ser administrado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

O losartan também não é recomendado em crianças com compromisso hepático (ver secção 4.2).

### Compromisso renal

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

### *Utilização em doentes pediátricos com compromisso renal*

O losartan não é recomendado em crianças com taxa de filtração glomerular  $<30 \text{ ml/ min/ } 1,73 \text{ m}^2$  uma vez que não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

A função renal, uma vez que se pode deteriorar, deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com losartan.

Aplica-se especialmente quando o losartan é administrado em simultâneo a outras situações (febre, desidratação) susceptíveis de comprometer a função renal.

A utilização concomitante de losartan e inibidores da ECA demonstrou comprometer a função renal. Por isso, não é recomendada a sua utilização concomitante (ver secção 4.5).

### Transplante renal

Não há experiência em doentes com transplante renal recente.

### Hiperaldosteronismo primário

Geralmente, os doentes com aldosteronismo primário não respondem aos medicamentos antihipertensores que actuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Por isso, não é recomendada a utilização de comprimidos de losartan.

### Doença coronária e doença vascular cerebral

Tal como com qualquer fármaco antihipertensor, uma diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com doença isquémica cardiovascular ou vascular cerebral pode resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral.

### Insuficiência cardíaca

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

Não existe experiência terapêutica suficiente com losartan em doentes com insuficiência cardíaca e compromisso renal grave concomitante, em doentes com insuficiência cardíaca grave (classe IV da NYHA), assim como em doentes com insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas sintomáticas ameaçadoras da vida. Por isso, losartan deve ser usado com precaução neste grupo de doentes. Deve ser usada com precaução a associação de losartan com um bloqueador beta (ver secção 5.1).

### Estenose da válvula mitral e aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodilatadores, é indicada precaução especial em doentes com estenose mitral ou aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Gravidez

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

### Outras advertências e precauções

Tal como observado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, losartan e outros antagonistas da angiotensina são aparentemente menos eficazes na redução da pressão arterial em indivíduos negros do que nos indivíduos não negros, possivelmente por causa de uma maior prevalência de situações de renina baixa na população negra hipertensa.

### Intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose

Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### Intolerância à frutose/sorbitol

O solvente contém sorbitol. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Metil hidroxibenzoato e propil hidroxibenzoato.

Podem causar reacções alérgicas (possivelmente com atraso).

## **4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção**

Outros medicamentos antihipertensores podem aumentar a acção hipotensora do losartan. A utilização concomitante com outras substâncias que podem induzir hipotensão como uma reacção adversa (como os antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno e amifostina) pode aumentar o risco de hipotensão.

Losartan é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) 2C9 no metabolito activo ácido-carboxílico. Num ensaio clínico observou-se que o fluconazol (inibidor do CYP2C9) diminui a exposição ao metabolito activo em, aproximadamente 50 %. Observou-se que o tratamento concomitante com losartan e rifampicina (indutor das enzimas metabólicas) resultou numa redução de 40 % na concentração plasmática do metabolismo activo. Desconhece-se a relevância clínica deste efeito. Não se encontrou diferença na exposição no tratamento concomitante com a fluvastatina (fraco inibidor do CYP2C9).

Tal como outros medicamentos que bloqueiam a angiotensina II ou os seu efeitos, a utilização concomitante de outros medicamentos que retêm o potássio (por ex. diuréticos poupadões de potássio: amilorida, triamtereno, espironolactona) ou que podem aumentar os níveis de potássio (por ex. heparina), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, podem conduzir a aumentos do potássio sérico. A co-medicação não é aconselhável.

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade, durante a administração concomitante de lítio e inibidores ECA. Foram também notificados casos muito raros com antagonistas dos receptores da angiotensina II. A co-administração de lítio e losartan deve ser utilizada com precaução. Caso esta associação terapêutica se revele essencial, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos do lítio durante a utilização concomitante.

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (i.e., inibidores selectivos COX – 2, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias e AINEs não selectivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito antihipertensor. A utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II ou diuréticos e AINEs

pode resultar num aumento do risco de agravamento da função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ter-se em consideração a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e periodicamente daí em diante.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

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

Após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez, a evidência epidemiológica relativamente ao risco de teratogenicidade não foi conclusiva. No entanto, não pode ser excluído um pequeno aumento do risco. Embora não existam dados epidemiológicos controlados do risco com Inibidores dos Receptores da Angiotensina II (IRAI), podem existir riscos similares para esta classe de medicamentos. A não ser que a continuação da terapêutica com antagonistas do receptor da angiotensina II seja considerada essencial, as doentes a planejar engravidar devem ser transferidas para terapêuticas antihipertensoras alternativas com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com losartan deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.

A exposição à terapêutica com losartan durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoâmnios, hipoplasia do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (ver também secção 5.3). Se ocorrer exposição ao Cozaar a partir do segundo trimestre de gravidez é recomendada a verificação por ultrasons da função renal e da caixa craniana.

As crianças cujas mães tomaram losartan devem ser cuidadosamente observadas relativamente a hipotensão.

##### Aleitamento

Não se sabe se losartan é excretado no leite humano. No entanto, o losartan é excretado no leite de ratos fêmea lactantes. Losartan é contra-indicado durante a amamentação devido às potenciais reacções adversas no lactente (ver secção 4.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Losartan foi avaliado nos seguintes estudos clínicos:

- Em ensaios clínicos controlados em cerca de 3300 doentes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, para hipertensão essencial.
- Num ensaio clínico controlado em 9193 doentes hipertensos, com idade entre 55 e 80 anos, com hipertrofia ventricular esquerda.
- Num ensaio clínico controlado em 3900 doentes, com idade igual ou superior a 20 anos, com insuficiência cardíaca crónica
- Num ensaio clínico controlado em 1513 doentes diabéticos tipo 2, com idade igual ou superior a 31 anos, com proteinúria
-

Num ensaio clínico controlado em 177 doentes pediátricos hipertensos com idades entre 6-16 anos. Nestes ensaios clínicos, o acontecimento adverso mais frequente foi tonturas.

A frequência de acontecimentos adversos a seguir descrita é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ); e muito raros ( $< 1/10.000$ ), não conhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis).

### Hipertensão

Em ensaios clínicos controlados em cerca de 3300 doentes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, para a hipertensão essencial com losartan foram notificados os seguintes acontecimentos adversos.

#### *Doenças do sistema nervoso:*

Frequentes: tonturas, vertigens

Pouco frequentes: sonolência, cefaleia, distúrbios do sono

#### *Cardiopatias:*

Pouco frequentes: palpitações, angina de peito

#### *Vasculopatias:*

Pouco frequentes: hipotensão sintomática (especialmente em doentes com depleção do volume intravascular, por ex., doentes com insuficiência cardíaca grave ou em tratamento com doses elevadas de diuréticos), efeitos ortostáticos relacionados com a dose, exantema.

#### *Doenças gastrointestinais*

Pouco frequentes: dor abdominal, obstipação

#### *Perturbações gerais e alterações no local de administração*

Pouco frequentes: astenia/fadiga edema

#### *Exames complementares de diagnóstico:*

Nos ensaios clínicos controlados, as alterações nos parâmetros laboratoriais padrão, com importância clínica, raramente foram associadas à administração dos comprimidos de losartan. Ocorreram raramente aumentos da ALT que geralmente tiveram resolução com a interrupção da terapêutica. A hipercaliémia (potássio sérico  $> 5,5$  mmol/L) ocorreu em 1,5% dos doentes nos estudos clínicos sobre a hipertensão.

### Doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda

Num ensaio clínico controlado em 9193 doentes hipertensos, com idade entre 55 e 80 anos, com hipertrofia ventricular esquerda foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

#### *Doenças do sistema nervoso:*

Frequentes: tonturas

#### *Afecções do ouvido e labirinto:*

Frequentes: vertigens

#### *Perturbações gerais e alterações no local de administração:*

Frequentes: astenia/fadiga

### Insuficiência cardíaca crónica

Num ensaio clínico controlado em cerca de 3900 doentes, com idade igual ou superior a 20 anos, com insuficiência cardíaca foram notificados os seguintes acontecimentos adversos:

*Doenças do sistema nervoso:*

Pouco frequentes: tonturas, cefaleias  
Raras: parestesia

*Cardiopatias:*

Raras: síncope, fibrilhação auricular, acidente vascular cerebral

*Vasculopatias:*

Pouco frequentes: hipotensão, incluindo hipotensão ortostática

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:*

Pouco frequentes: dispneia

*Doenças gastrointestinais:*

Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos

*Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:*

Pouco frequentes: urticária, prurido, exantema

*Perturbações gerais e alterações no local de administração:*

Pouco frequentes: astenia/fadiga

*Exames complementares de diagnóstico:*

Pouco frequentes: foi notificado aumento da urémia, creatinina sérica e potássio sérico

*Hipertensão e diabetes tipo 2 com doença renal*

Num ensaio clínico controlado em 1513 doentes diabéticos tipo 2, com idade igual ou superior a 31 anos, com proteinúria (estudo RENAAL, ver secção 5.1) as reacções adversas mais frequentes relacionados com o fármaco que foram notificados com o losartan são os seguintes:

*Doenças do sistema nervoso:*

Frequentes: tonturas

*Vasculopatias:*

Frequentes: hipotensão

*Perturbações gerais e alterações no local de administração:*

Frequentes: astenia/fadiga

*Exames complementares de diagnóstico:*

Frequentes: hipoglicémia, hipercaliémia

Os seguintes acontecimentos adversos ocorreram mais frequentemente em doentes a tomar losartan do que placebo:

*Doenças do sangue e do sistema linfático:*

Não conhecida: anemia

*Cardiopatias:*

Não conhecida: síncope, palpitações

*Vasculopatias:*

Não conhecida: hipotensão ortostática

*Doenças gastrointestinais:*

Não conhecida: diarreia

*Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos*

Não conhecida: dor nas costas

*Doenças renais e urinárias:*

Não conhecida: infecções do tracto urinário

*Perturbações gerias e alterações no local de administração:*

Não conhecida: sintomas tipo gripe

*Exames complementares de diagnóstico:*

Num estudo clínico realizado em doentes diabéticos tipo 2 com nefropatia, 9,9 % dos doentes tratados com os comprimidos de losartan e 3,4 % dos doentes tratados com placebo desenvolveram hipercaliémia  $> 5,5$  mEq/l.

*Experiência pós-comercialização*

Os seguintes acontecimentos adversos foram notificados na experiência pós-comercialização:

*Doenças do sangue ou sistema linfático:*

Não conhecida: anemia, trombocitopenia

*Doenças do sistema imunitário:*

Raras: hipersensibilidade: reacções anafilácticas, angioedema incluindo inchaço da laringe e glote, causando obstrução das vias aéreas e/ou inchaço da cara, lábios, faringe e/ou língua; em alguns destes doentes o angioedema tinha sido notificado anteriormente com outros fármacos, incluindo inibidores ECA; vasculite, incluindo púrpura de Henoch-Schonlein.

*Doenças do sistema nervoso:*

Não conhecida: enxaqueca

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:*

Não conhecida: tosse

*Doenças gastrointestinais:*

Não conhecida: diarreia

*Afecções Hepatobiliares:*

Rara: hepatite

Não conhecida: anomalias da função hepática

*Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:*

Não conhecida: urticária, prurido, exantema

*Afecções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:*

Não conhecida: mialgia, artralgia

*Doenças renais e urinárias:*

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificadas alterações na função renal incluindo insuficiência renal em doentes de risco; estas alterações na função renal podem ser reversíveis após interrupção da terapêutica (ver secção 4.4)

*População pediátrica:*

O perfil de experiências adversas para os doentes pediátricos parece ser idêntico ao observado em doentes adultos. São limitados os dados na população pediátrica.

## 4.9 Sobredosagem

### *Sintomas de intoxicação*

Não foi notificado qualquer caso de sobredosagem. Os sintomas mais prováveis, dependendo da extensão da sobredosagem, são hipotensão, taquicardia, possível bradicardia.

### *Tratamento da intoxicação*

As medidas a tomar dependem do tempo de ingestão do medicamento e do tipo de gravidade dos sintomas. Deve ser dada prioridade à estabilização do sistema cardiovascular. Após ingestão oral está indicada a administração de uma dose adequada de carvão activado. Depois deve ser efectuada uma monitorização cuidada dos parâmetros vitais. Os parâmetros vitais devem ser corrigidos, se necessário.

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

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2 Antagonistas dos receptores da angiotensina, código ATC: C09CA01

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Losartan é um antagonista do receptor (tipo AT1) da angiotensina II, sintético, para administração oral. A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é a principal hormona activa do sistema renina/angiotensina e importante na determinação da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT<sub>1</sub>, que se encontra em vários tecidos (por exemplo, no músculo liso vascular, na glândula supra-renal, nos rins e no coração), e provoca várias acções biológicas importantes, incluindo vasoconstricção e libertação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação celular no músculo liso.

Losartan bloqueia selectivamente o receptor AT<sub>1</sub>. Tanto losartan como o seu metabolito ácido-carboxílico farmacologicamente activo E-3174 bloqueiam, *in vitro* e *in vivo*, todas as acções fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da origem ou da via de síntese.

Losartan não tem um efeito agonista nem bloqueia outros receptores hormonais ou canais de iões importantes na regulação cardiovascular. Além disso, losartan não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, não há potenciação dos efeitos indesejáveis mediados pela bradicinina.

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

Tanto losartan como o seu principal metabolito activo têm uma afinidade muito maior para o receptor AT<sub>1</sub> do que para o receptor AT<sub>2</sub>. O metabolito activo é 10 a 40 vezes mais activo que o losartan numa relação de peso por peso.

### Estudos de Hipertensão

Nos estudos clínicos controlados, a administração de losartan uma vez por dia, a doentes com hipertensão essencial ligeira a moderada, produziu reduções estatisticamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica. A medição da pressão arterial 24 horas após administração em relação a 5-6 horas após administração demonstrou a redução da pressão arterial para além de 24 horas; foi

mantido o ritmo diurno natural. A redução da pressão arterial, no final do intervalo das tomas, foi de aproximadamente 70-80 % do efeito observado 5-6 horas após administração.

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

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

#### Estudo LIFE

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

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

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

#### Raça

No estudo LIFE, os doentes negros tratados com losartan tiveram um risco maior de experimentarem o parâmetro de avaliação final primário composto, i.e., um acontecimento cardiovascular (por ex., enfarte cardíaco, morte cardiovascular) e especialmente acidente vascular cerebral, do que os doentes negros tratados com atenolol. Por isso, os resultados observados com losartan em comparação com o atenolol no estudo LIFE em relação à morbilidade/mortalidade cardiovascular não se aplicam aos doentes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda.

#### Estudo RENAAL

O “Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)” foi um estudo clínico controlado, realizado mundialmente em 1513 doentes com diabetes tipo 2 e proteinúria, com ou sem hipertensão. Destes doentes 751 foram tratados com losartan.

O objectivo do estudo era demonstrar os efeitos nefroprotectores do losartan de potássio, adicionalmente aos benefícios do controlo da pressão arterial.

Doentes com proteinúria e creatinina sérica de 1,3-3,0 mg/dl foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de losartan, uma vez por dia, titulados de acordo com a resposta da pressão arterial, ou placebo, num cenário de terapêutica anti-hipertensora convencional excluindo inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II.

Os investigadores foram instruídos para titular o fármaco em estudo até 100 mg, uma vez por dia, quando apropriado; 72 % dos doentes tomaram a dose diária de 100 mg, a maioria do tempo. Outros anti-hipertensores (diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa e beta

adrenérgicos, e fármacos de ação central) podiam ser adicionados, conforme necessário, em ambos os grupos. Os doentes foram seguidos durante mais de 4,6 anos (média de 3,4 anos). O parâmetro de avaliação final primário do estudo foi o parâmetro de avaliação composto por duplicação da creatinina sérica, estadio final da doença renal (necessidade de diálise ou transplante renal), ou morte.

Os resultados demonstraram que o tratamento com losartan (327 acontecimentos) em comparação com o placebo (359 acontecimentos) resultou numa diminuição do risco de 16,1 % ( $p=0,022$ ) nos doentes que atingiram o parâmetro de avaliação final primário composto. Para os seguintes componentes individuais e combinados do parâmetro de avaliação final primário, os resultados também demonstraram uma diminuição significativa do risco no grupo tratado com losartan: 25,3 % de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ( $p=0,006$ ); 28,6 % de redução do risco de estadio final da doença renal ( $p=0,002$ ); 19,9 % de redução do risco de estadio final da doença renal ou morte ( $p=0,009$ ); 21,0 % de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ou estadio final da doença renal ( $p=0,01$ ).

A taxa do componente da totalidade das causas de morte não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Neste estudo, o losartan foi geralmente bem tolerado, tal como evidenciado por uma idêntica incidência de interrupções do tratamento devido a efeitos secundários, em relação ao placebo.

#### Estudos ELITE I e ELITE II

No estudo ELITE com a duração de 48 semanas realizado em 722 doentes com insuficiência cardíaca (classe funcional da NYHA II-IV), não foi observada qualquer diferença no principal parâmetro de avaliação final, alteração a longo prazo da função renal, entre os doentes tratados com COZAAR e os doentes tratados com captopril. A observação de que o Losartan reduziu o risco de morte em relação ao captopril, no estudo ELITE, não foi confirmada no estudo subsequente ELITE II, descrito a seguir.

No estudo ELITE II, losartan 50 mg uma vez por dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 2 mg e 50 mg uma vez por dia) foi comparado com captopril 50 mg três vezes por dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg três vezes por dia). O principal parâmetro de avaliação final deste estudo prospectivo foi a redução da mortalidade total.

Neste estudo 3152 doentes com insuficiência cardíaca (classe funcional da NYHA II-IV) foram acompanhados durante quase dois anos (mediana: 1,5 anos) para avaliar se o losartan era superior ao captopril na redução da mortalidade total. O principal parâmetro de avaliação final não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre o losartan e o captopril na redução das mortes globais.

Nestes dois estudos clínicos controlados por comparador (não controlados por placebo) realizados em doentes com insuficiência cardíaca a tolerabilidade do losartan foi superior à do captopril, tal como comprovado por uma taxa significativamente inferior de interrupções devidas a acontecimentos adversos e por uma frequência significativamente inferior de tosse.

No ELITE II foi observado um aumento da mortalidade no pequeno sub-grupo (22 % de todos os doentes com IC) a tomar bloqueadores beta inicialmente.

#### Hipertensão Pediátrica

O efeito antihipertensor do losartan foi estabelecido num estudo clínico envolvendo 177 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre 6-16 anos, com peso corporal  $>20$  kg e uma taxa de filtração glomerular  $>30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Doentes com peso  $>20$  kg até  $<50$  kg receberam 2,5, 25 ou 50 mg de losartan diariamente e doentes com peso  $>50$  kg receberam 5, 50 ou 100 mg de losartan diariamente. Ao fim de três semanas, a administração de losartan uma vez por dia diminuiu a pressão arterial no vale de forma dependente da dose.

No global, houve uma resposta à dose. A relação de resposta à dose tornou-se muito óbvia no grupo da dose baixa em comparação com o grupo da dose intermédia (período I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), mas foi atenuada pela comparação do grupo da dose intermédia com o grupo da dose

mais elevada (período I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). As doses mais baixas estudadas, 2,5 mg e 5 mg, correspondentes a uma dose diária média de 0,07 mg/kg, não pareceram proporcionar uma eficácia anti-hipertensora consistente. Estes resultados foram confirmados durante o período II do estudo, no qual os doentes foram distribuídos aleatoriamente para continuar com losartan ou placebo, após três semanas de tratamento. A diferença no aumento da pressão arterial em comparação com o placebo foi maior no grupo da dose intermédia (6,70 mmHg da dose intermédia vs. 5,38 mmHg da dose mais elevada). O aumento da pressão arterial diastólica no vale foi o mesmo em doentes a receber placebo e nos que continuaram a receber a dose mais baixa de losartan em cada grupo, sugerindo novamente que a dose mais baixa em cada grupo não teve um efeito antihipertensor significativo.

Não foram estudados os efeitos a longo prazo do losartan no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral. Também não foi estabelecida a eficácia a longo prazo da terapêutica antihipertensora com losartan na redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular na infância.

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com <Cozaar e nomes associados – ver Anexo I – A ser completado nacionalmente> em um ou mais subgrupos de população pediátrica em Hipertensão, Poteinúria. Ver 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após administração oral, losartan é bem absorvido, e sofre um metabolismo de primeira passagem, formando um metabolito carboxílico activo e outros metabolitos inactivos. A biodisponibilidade sistémica dos comprimidos de losartan é de aproximadamente 33 %. Os picos médios das concentrações de losartan e do seu metabolito activo são alcançados em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente.

### Distribuição

Tanto losartan como o seu metabolito activo estão ≥99 % ligados às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O volume de distribuição de losartan é de 34 litros.

### Metabolismo

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

Adicionalmente ao metabolito activo são formados metabolitos inactivos.

### Eliminação

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

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

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação de losartan e dos seus metabolitos. Após uma dose oral/intravenosa de losartan marcado em  $^{14}\text{C}$ , administrada ao homem, cerca de 35%/43% da radioactividade é recuperada na urina e 58%/50% nas fezes.

#### Características nos doentes

Em doentes hipertensos idosos as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo não são essencialmente diferentes das encontradas em doentes hipertensos jovens.

Em doentes hipertensos do sexo feminino as concentrações plasmáticas de losartan foram até duas vezes mais altas do que nos doentes hipertensos do sexo masculino, enquanto as concentrações plasmáticas do metabolito activo não diferiram entre homens e mulheres.

Em doentes com cirrose hepática alcoólica ligeira a moderada, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo após administração oral foram, respectivamente, 5 e 1,7 vezes maiores do que as observadas nos voluntários jovens do sexo masculino (ver secções 4.2 e 4.4).

As concentrações plasmáticas de losartan não estão alteradas nos doentes com depuração da creatinina acima dos 10 ml/min. Em comparação com doentes com uma função renal normal, a AUC de losartan é cerca de 2 vezes maior nos doentes hemodialisados.

As concentrações plasmáticas do metabolito activo não estão alteradas em doentes com insuficiência renal ou em doentes hemodialisados.

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

#### Farmacocinética em doentes pediátricos

A farmacocinética do losartan foi investigada em 50 doentes pediátricos hipertensos  $> 1$  mês até  $< 16$  anos de idade, após uma administração oral, uma vez por dia, de aproximadamente 0,54 a 0,77 mg/kg de losartan (doses médias).

Os resultados demonstraram que o metabolito activo forma-se a partir do losartan em todos os grupos de idades. Os resultados demonstraram parâmetros farmacocinéticos do losartan aproximadamente similares após uma administração oral em bebés e crianças dos 12-36 meses, crianças em idade pré-escolar, criança em idade escolar e adolescentes. Os parâmetros farmacocinéticos para o metabolito foram amplamente diferentes entre os grupos etários. Ao comparar as crianças em idade pré-escolar com os adolescentes estas diferenças tornaram-se estatisticamente significativas. A exposição em bebés/crianças dos 12-36 meses foi comparativamente elevada.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia geral, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Em estudos de toxicidade de dose repetida, a administração de losartan induziu uma diminuição nos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), um aumento na N-ureia sérica e aumentos ocasionais na creatinina sérica, uma diminuição no peso do coração (sem correlação histológica) e alterações gastrointestinais (lesões da membrana mucosa, úlceras, erosões, hemorragias). Tal como outras substâncias que afectam directamente o sistema renina-angiotensina, losartan demonstrou induzir reacções adversas no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e malformações.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

*Pó*

celulose microcristalina (E460)  
lactose mono-hidratada

amido de milho pré-gelificado  
estearato de magnésio (E572)  
hidroxipropilcelulose (E463)  
hipromelose (E464)  
dióxido de titânio (E171)

*Solvente*

celulose microcristalina  
carboximetilcelulose sódica  
ácido cítrico anidro  
água purificada  
goma xantana (E415)  
metil hidroxibenzoato (E218)  
fosfato monossódico mono-hidratado  
sorbato de potássio (E202)  
fosfato trissódico, sulfato de carragenato de cálcio  
aroma cítrico doce de bagas silvestres  
glicerina  
propil hidroxibenzoato (E216)  
citrato sódico anidro  
sacarina sódica  
sorbitol (E420) emulsão AF anti-espuma (contém água, polidimetsiloxano, C-14-18, mono- e  
diglicéridos, estearato de polietilenoglicol e polietilenoglicol)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos

Após reconstituição: 4 semanas.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

**Estojo: Não conservar acima de 25°C.** Conservar na embalagem de origem.  
Conservar a suspensão preparada no frigorífico a 2-8°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Os seguintes componentes são embalados num estojo:

- Uma saqueta de folha única de alumínio com pó contendo 500 mg de losartan de potássio. A saqueta é constituída pelos seguintes materiais, de fora para dentro e superfície de contacto com o fármaco: PET/Tinta/Aderente/Folha/Aderente/PE
- Um frasco de solvente, de 473 ml, branco de polietileno de alta densidade (HDPE).
- Um frasco para misturar a suspensão, de 240 ml, âmbar, de polietileno de terftalato (PET), com fecho de propileno resistente à abertura por crianças.
- Uma seringa doseadora para administração oral, de 10 ml, de polipropileno, embalada individualmente com um adaptador de pressão ao colo do frasco de polietileno de baixa densidade num saco.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A suspensão de losartan é um líquido branco a esbranquiçado quando reconstituída com o solvente fornecido.

Reconstituição do COZAAR suspensão oral (para 200 ml de uma suspensão a 2,5 mg/ml):

Adicionar 200 ml de solvente ao frasco âmbar de polietileno de terftalato (PET) de 240 ml incluído. Antes de abrir a saqueta bata suavemente num dos lados da mesma para facilitar a transferência do medicamento. Adicione cuidadosamente o conteúdo completo da saqueta ao frasco de PET contendo o solvente, batendo levemente de lado na saqueta e invertendo conforme necessário. É normal que uma que uma pequena quantidade residual de pó adira à superfície interior da saqueta. A saqueta NÃO deve ser passada por água. Colocar a tampa de rosca no frasco e agitar bem o seu conteúdo para dispersar. Após a reconstituição, a suspensão de losartan é um líquido branco a esbranquiçado. Remover a tampa de rosca, colocar o adaptador de pressão ao colo de frasco no frasco, e voltar a colocar a tampa no frasco. A suspensão deve ser conservada no frigorífico a 2-8°C até 4 semanas. Agite a suspensão antes de cada utilização e volte a colocá-la de imediato no frigorífico.

Rejeite o excesso de solvente não utilizado na preparação da suspensão.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}  
[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}  
[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior do estojo**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cozaar e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/ml pó e solvente para suspensão oral  
Losartan de potássio

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

Cada saqueta de pó para suspensão oral contém 500 mg de losartan de potássio. Após reconstituição, cada ml de suspensão contém 2,5 mg de losartan de potássio.

Um frasco de suspensão reconstituída (200 ml) contém 500 mg de losartan de potássio.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Um mililitro de suspensão contém 0,296 mg de metil hidroxibenzoato; 0,041 mg propil hidroxibenzoato; 50,6 mg de sorbitol e 1,275 mg de lactose.

Ver folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para suspensão oral.

Esta embalagem contém:

- Uma saqueta de folha com 500 mg de losartan de potássio em pó
- Um frasco de 473 ml de solvente
- Um frasco de 240 ml, com fecho de propileno resistente à abertura por crianças para misturar a suspensão.
- Uma seringa doseadora de 10 ml para administração oral
- Um adaptador de frasco por pressão

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Estojo: Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem.

Após reconstituição, conservar a suspensão líquida no frigorífico (a 2°C-8°C) até 4 semanas.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Apenas para os profissionais de saúde: Ver o folheto informativo para instruções sobre a preparação da suspensão oral de losartan de potássio. É normal uma pequena quantidade residual de pó ficar aderente à superfície interior da saqueta. A saqueta não deve ser passada por água.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SAQUETA DO PÓ**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Cozaar e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/ml pó e solvente para suspensão oral  
Losartan de potássio  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Contém 500 mg de losartan de potássio

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO DE SOLVENTE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Solvente para Cozaar e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/ml pó e solvente para suspensão oral Losartan de potássio

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)****3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Um mililitro de solvente contém 0,296 mg de metil hidroxibenzoato; 0,041 mg propil hidroxibenzoato e 50,6 mg de sorbitol.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

473 ml de solvente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

EXP.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem.

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

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Preparação apenas por médicos ou profissionais de saúde. Ver o folheto informativo para instruções sobre a preparação de Cozaar 2,5 mg/ml suspensão oral.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO AMBAR PARA A SUSPENSÃO ORAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cozaar e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/ml pó e solvente para suspensão oral  
Losartan de potássio

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

Um mililitro de suspensão contém 2,5 mg de losartan de potássio.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Um mililitro de suspensão contém 0,296 mg de metil hidroxibenzoato; 0,041 mg propil hidroxibenzoato; 50,6 mg de sorbitol e 1,275 mg de lactose.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

200 ml de suspensão oral

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

EXP.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem.

Após reconstituição, conservar o líquido de suspensão no frigorífico (a 2°C-8°C) até 4 semanas.

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

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**COZAAR e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/ml pó e solvente para suspensão oral**  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]  
**losartan de potássio**

**Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.**

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

**Neste folheto:**

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

### **1. O QUE É COZAAR E PARA QUE É UTILIZADO**

Losartan (COZAAR) pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como "antagonistas dos receptores de angiotensina II". A angiotensina II é uma substância produzida no organismo que se liga aos receptores nos vasos sanguíneos, causando o seu estreitamento. Esta situação resulta num aumento da pressão arterial. Losartan previne a ligação da angiotensina II a estes receptores, causando o relaxamento dos vasos sanguíneos, o que por sua vez diminui a pressão arterial. Losartan retarda a diminuição da função renal em doentes com pressão arterial elevada e diabetes tipo 2.

COZAAR é utilizado

- para tratar doentes com pressão arterial elevada (hipertensão) em adultos, em crianças e adolescentes dos 6-16 anos de idade.
- para proteger os rins em doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e evidência laboratorial de compromisso da função renal e proteínas na urina  $\geq 0,5$  mg por dia (uma situação na qual a urina contém uma quantidade anormal de proteínas).
- para tratar doentes com insuficiência cardíaca crónica, quando o tratamento com medicamentos específicos chamados inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA, medicamentos usados para baixar a pressão arterial elevada) não são considerados apropriados pelo seu médico. Se a sua insuficiência cardíaca está estabilizada com um inibidor da ECA não deve ser transferido para o losartan.
- Em doentes com pressão arterial elevada e um espessamento do ventrículo esquerdo, COZAAR demonstrou reduzir o risco de acidente vascular cerebral ("indicação LIFE").

## 2. ANTES DE TOMAR COZAAR

### Não tome:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao losartan ou a qualquer outro componente deste medicamento,
- se tem compromisso grave da função hepática,
- se tem mais de 3 meses de gravidez. (Também é melhor evitar COZAAR no início da gravidez – ver secção "Gravidez e aleitamento"),
- se está a amamentar (ver também "Gravidez e aleitamento").

### Tome especial cuidado com COZAAR

É importante que diga ao seu médico antes de tomar COZAAR:

- se tem antecedentes de angioedema (inchaço da cara, lábios, garganta e/ou língua) (ver também a secção 4 Efeitos secundários possíveis),
- se tem vômitos excessivos ou diarreia, que levam a uma perda extrema de líquidos e/ou sal do seu corpo,
- se está a tomar diuréticos (medicamentos que aumentam a quantidade de água que passa através dos seus rins) ou está sob uma dieta de restrição de sal levando a uma perda extrema de líquidos e sal do seu corpo (ver secção 3. "Posologia em grupos especiais de doentes"),
- se sabe que tem estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos que levam aos rins, ou se recebeu recentemente um transplante renal,
- se a sua função hepática está comprometida (ver secções 2. "Não tome losartan" e 3. "Posologia em grupos especiais de doentes"),
- se tem insuficiência cardíaca com ou sem compromisso renal ou simultâneas arritmias cardíacas graves ameaçadoras da vida. É necessária precaução especial quando é tratado simultaneamente com um bloqueador beta,
- se tem problemas nas válvulas do coração ou no músculo do coração,
- se tem doença coronária (causada por uma diminuição da circulação sanguínea no coração) ou doença vascular cerebral (causada por uma diminuição da circulação sanguínea no cérebro),
- se sofre de hiperaldosteronismo primário (uma síndrome associada ao aumento da secreção da hormona aldosterona pela glândula suprarrenal, causada por uma anomalia da glândula).

### Ao tomar Cozaar com outros medicamentos:

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas e produtos naturais.

Tome especial cuidado se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos em simultâneo com o tratamento com COZAAR:

- outros medicamentos para baixar a pressão arterial que podem ter um efeito adicional na redução da pressão arterial. A pressão arterial pode também baixar com um dos seguintes fármacos/classe de fármacos: antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina,
- medicamentos que retêm o potássio, ou que podem aumentar os valores de potássio (por ex. suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou medicamentos poupadões de potássio tais como alguns diuréticos[amilorida, triamtereno, espirolactona] ou heparina),
- medicamentos anti-inflamatórios não esteróides tais como a indometacina, incluindo os inibidores da Cox-2 (medicamentos que reduzem a inflamação e que podem ser usados para ajudar a aliviar as dores) uma vez que podem diminuir o efeito do losartan na redução da pressão arterial. Se a sua função renal estiver comprometida, a utilização simultânea destes medicamentos pode conduzir a um agravamento da função renal.

Os medicamentos que contêm lítio não devem ser tomados em associação com losartan sem uma cuidadosa supervisão do seu médico. Podem ser necessárias medidas de precaução especiais (ex. análises ao sangue).

### **Ao tomar COZAAR com alimentos e bebidas**

COZAAR pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Não deve tomar losartan nas primeiras 12 semanas de gravidez e não pode mesmo tomar losartan após a décima terceira semana, uma vez que, a sua utilização durante a gravidez pode ter efeitos nocivos para o bebé. Se engravidar durante o tratamento com losartan fale com o seu médico imediatamente. Uma mudança para um tratamento alternativo adequado deve ser realizada anteriormente a uma gravidez planeada. Não pode tomar losartan se estiver a amamentar. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

O COZAAR foi estudado em crianças. Para mais informações fale com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não foram estudados os efeitos de Cozaar na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

É pouco provável que COZAAR interfira com a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, como muitos outros medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial elevada, o losartan pode causar tonturas e sonolência em algumas pessoas. Se sentir tonturas ou sonolência, deve consultar o seu médico antes de praticar estas actividades.

### **Informações importantes sobre alguns componentes de COZAAR**

COZAAR contém lactose mono-hidratada e sorbitol. Se lhe foi dito pelo médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

COZAAR contém também metil hidroxibenzoato e propil hidroxibenzoato, que podem causar reacções alérgicas (possivelmente com atraso).

## **3. COMO TOMAR COZAAR**

Tomar COZAAR sempre de acordo com as indicações do médico. O seu médico irá indicar a dose apropriada de COZAAR, dependendo do seu estado de saúde e de outros medicamentos que esteja a tomar. É importante que continue a tomar COZAAR durante o tempo que o seu médico considerar necessário, a fim de manter o controlo da sua pressão arterial.

#### **Doentes adultos com Pressão Arterial Elevada**

- O tratamento inicia-se habitualmente com 50 mg de losartan (20 ml de COZAAR suspensão) uma vez por dia. O efeito máximo de redução da pressão arterial deve ser alcançado 3-6 semanas após o início do tratamento. Em alguns doentes a dose pode mais tarde ser aumentada para 100 mg (40 ml de COZAAR suspensão) uma vez por dia.

Se tem a impressão que o efeito de losartan é muito forte ou muito fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **Utilização em crianças e adolescentes (6 aos 16 anos)**

A dose inicial recomendada em doentes com peso entre 20 e 50 kg é de 0,7 mg de losartan por kg de peso corporal, administrada uma vez por dia (até 25 mg ou 10 ml de COZAAR suspensão). Se a pressão arterial não estiver controlada o seu médico pode aumentar a dose.

### Doentes Adultos com pressão arterial elevada e Diabetes tipo 2

O tratamento inicia-se habitualmente com 50 mg de losartan (20 ml de COZAAR suspensão) uma vez por dia. A dose pode mais tarde ser aumentada para 100 mg (40 ml de COZAAR suspensão) uma vez por dia, dependendo da resposta da pressão arterial.

O losartan pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores (por ex., diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa-ou beta-adrenérgicos e fármacos de ação central) e também com insulina e outros medicamentos hipoglicemiantes frequentemente utilizados (por ex., sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

### Doentes Adultos com Insuficiência Cardíaca

O tratamento inicia-se habitualmente com 12,5 mg de losartan (5 ml de COZAAR suspensão) uma vez por dia. Geralmente, a dose deve ser aumentada de forma gradual semanalmente (i.e. 12,5 mg por dia durante a primeira semana, 25 mg por dia durante a segunda semana, 50 mg por dia durante a terceira semana) até alcançar a dose de manutenção habitual de 50 mg de losartan (20 ml de COZAAR suspensão) uma vez por dia, de acordo com o seu estado de saúde.

No tratamento da insuficiência cardíaca, o losartan é frequentemente associado a um diurético (medicamento que aumenta a quantidade de água que passa através dos seus rins) e/ ou digitálicos (medicamentos que ajudam a tornar o seu coração mais forte e eficiente) e/ou um bloqueador beta.

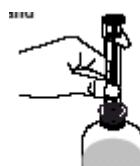
### **Posologia em grupos especiais de doentes**

O seu médico pode aconselhar uma dose mais baixa, especialmente ao iniciar o tratamento em alguns doentes, tais como os que são tratados com doses altas de diuréticos, em doentes com compromisso hepático ou em doentes com mais de 75 anos. A utilização de losartan não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção “Não tome losartan”).

## **COMO MEDIR E ADMINISTRAR UMA DOSE DE SUSPENSÃO ORAL**

**Agitar bem antes de usar COZAAR suspensão oral!**

1. Agitar bem o frasco antes de usar.
2. Empurrar o êmbolo da seringa completamente para baixo.
3. Inserir a seringa dentro do adaptador no frasco do medicamento até se formar um selo apertado.



4. Com a seringa, o adaptador e o frasco ligados, virar todo o conjunto ao contrário
5. Puxar o êmbolo para retirar o medicamento para dentro da seringa.
6. Virar o conjunto para a posição inicial.
7. Retirar a seringa e tomar o medicamento.
8. Voltar a colocar a tampa de rosca no frasco.



### **Se tomar mais COZAAR do que deveria**

Se accidentalmente tomar COZAAR suspensão oral a mais, contacte o seu médico imediatamente. Os sintomas de dose excessiva são pressão arterial baixa, batimento cardíaco aumentado, ou possibilidade de batimento cardíaco diminuído.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar COZAAR**

Se accidentalmente se esqueceu de uma dose diária, retome o esquema habitual no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se tem dúvidas adicionais sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS**

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

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

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

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

Os efeitos secundários dos medicamentos são classificados da seguinte forma:

<i>Muito Frequentes:</i>	<i>afectam mais de 1 de 10 doentes</i>
<i>Frequentes:</i>	<i>afectam 1 a 10 de 100 doentes</i>
<i>Pouco Frequentes:</i>	<i>afectam 1 a 10 de 1.000 doentes</i>
<i>Raros:</i>	<i>afectam 1 a 10 de 10.000 doentes</i>
<i>Muito Raros:</i>	<i>afectam menos de 1 de 10.000 doentes</i>
<i>Desconhecidos</i>	<i>a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis</i>

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados com Cozaar:

##### *Frequentes:*

- tonturas
- pressão arterial baixa (hipotensão)
- debilidade
- fadiga
- falta de açúcar sangue (hipoglicémia),
- excesso de potássio no sangue (hipercaliémia)

##### *Pouco frequentes:*

- sonolência,
- dor de cabeça,
- distúrbios do sono,
- sensação de aumento dos batimentos cardíacos (palpitações)
- dor no peito grave (angina de peito)
- pressão arterial baixa (especialmente após perda excessiva de água dos vasos sanguíneos do corpo por ex., em doentes com insuficiência cardíaca grave ou em tratamento com doses elevadas de diuréticos),
- efeitos ortostáticos relacionados com a dose tais como diminuição da pressão arterial após se levantar de posição deitada ou sentada,
- falta de ar (dispneia),

- dor abdominal,
- prisão de ventre
- diarreia,
- náuseas,
- vômitos
- urticária,
- comichão (prurido),
- erupção cutânea,
- inchaço localizado (edema).

*Raros:*

- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite incluindo púrpura de Henoch-Schonlein),
- sensação de entorpecimento ou formigueiro (parestesia),
- desmaio (síncope)
- ritmo cardíaco muito rápido e irregular (fibrilhação auricular) acidente vascular cerebral (AVC)
- inflamação do fígado (hepatite)
- valores elevados no sangue de alanina aminotransferase (ALT), geralmente reversíveis após interrupção do tratamento.

*Não conhecidos:*

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia),
- diminuição do número de trombócitos,
- enxaqueca,
- tosse,
- anomalias da função hepática
- dor muscular e das articulações
- alterações na função renal (podem ser reversíveis após interrupção do tratamento) incluindo falência renal,
- sintomas gripais,
- aumento da ureia no sangue,
- creatinina e potássio séricos em doentes com insuficiência cardíaca,
- dor nas costas e infecção do trato urinário.

Os efeitos secundários em crianças são idênticos aos observados nos adultos.

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

## 5. COMO CONSERVAR COZAAR

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize COZAAR após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no recipiente de origem.

Após reconstituição, conserve a suspensão líquida no frigorífico (a 2°C-8°C) até 4 semanas.

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

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de COZAAR

A substância activa é o losartan de potássio.

Cada saqueta contém 500 mg de losartan de potássio em pó. O seu médico ou profissional de saúde/farmacêutico irá misturar cada saqueta com 200 ml de solvente para fazer uma suspensão. Um mililitro de suspensão contém 2,5 mg de losartan de potássio.

Os outros componentes são:

#### Pó

Celulose microcristalina (E460), Lactose monohidratada, Amido de milho pré-gelificado, Estearato de magnésio (E572), Hidroxipropilcelulose (E463), Hipromelose (E464) e Dióxido de titânio (E171)

#### Solvente

Celulose microcristalina (E460), carboximetilcelulose sódica, ácido cítrico anidro, água purificada, goma xantana (E415), metil hidroxibenzoato (E218), fosfato monossódico mono-hidratado, sorbato de potássio, fosfato trissódico sulfato de carragenato de cálcio, aroma cítrico doce de bagas silvestres, glicerina, propil hidroxibenzoato (E216), citrato sódico anidro, sacarina sódica, sorbitol (E420) emulsão anti-espuma (contém água, polidimetilsiloxano, C-14-18, mono- e diglicéridos, estearato de polietilenoglicol e polietilenoglicol).

### Qual o aspecto de COZAAR e conteúdo da embalagem

COZAAR pó é um pó branco a esbranquiçado. Após a suspensão em solvente, COZAAR é um líquido branco a esbranquiçado.

COZAAR pó e solvente para suspensão oral estão embalados num estojo que contém:

- Uma saqueta de folha com 500 mg de losartan de potássio em pó.
- Um frasco de solvente de 473 ml
- Um frasco para misturar a suspensão de 240 ml, com fecho resistente à abertura por crianças.
- Uma seringa doseadora de 10 ml para administração oral
- Um adaptador de frasco por pressão

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente] {Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

COZAAR 2,5 mg/ml pó e solvente para suspensão oral

Áustria, Bélgica/Luxemburgo, Bulgária, Chipre, Alemanha, Dinamarca, Estónia, Grécia, Finlândia, França, Hungria, Irlanda, Itália, Lituânia, Letónia, Malta, Holanda, Polónia, Portugal, Roménia, Eslovénia, Espanha, Suécia, Reino Unido, Islândia e Noruega.

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

[Para ser completado nacionalmente]

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:**

Preparação do losartan de potássio suspensão oral (para 200 ml de uma suspensão a 2,5 mg/ml):  
Adicionar 200 ml de solvente ao frasco âmbar de polietileno de terftalato (PET) de 240 ml incluído. Antes de abrir a saqueta bata suavemente num dos lados da mesma para facilitar a transferência do medicamento. Adicione cuidadosamente o conteúdo completo da saqueta no frasco contentor de PET contendo o solvente, batendo levemente de lado na saqueta e invertendo conforme necessário. É normal que uma que uma pequena quantidade residual de pó adira às superfícies interiores da saqueta. A saqueta NÃO deve ser passada por água. Colocar a tampa no frasco e agitar bem o seu conteúdo para dispersar. Após a reconstituição, a suspensão de losartan é um líquido branco e esbranquiçado. Remover a tampa, colocar o adaptador de pressão ao colo de frasco no frasco, e re-colocar a tampa no frasco. A suspensão deve ser conservada no frigorífico a 2°C-8°C até 4 semanas. Agite a suspensão antes de cada utilização e volte a colocá-la de imediato no frigorífico.

Rejeite o excesso de solvente não utilizado na preparação da suspensão.

### **ANEXO III**

#### **CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, devem assegurar o cumprimento das seguintes condições por parte do titular da Autorização de Introdução no Mercado:

O requerente compromete-se a fornecer as seguintes informações à Autoridade Nacional Competente do Estado-Membro de Referência para avaliação:

- Durante um ano, deverá ser apresentado semestralmente um relatório periódico de segurança (PSUR). Após esse ano, os dados de segurança serão avaliados e decidir-se-á sobre a possibilidade de autorizar um período mais longo para a apresentação do PSUR. Os dados de segurança devem ser apresentados no PSUR discriminados por grupo etário e formulação utilizada (ex.: comprimidos ou suspensão oral).
- As medidas de acompanhamento tal como definidas no Relatório de Avaliação do CHMP.