

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de COZAAR 50 mg contient 50 mg de losartan potassique.

Chaque comprimé de COZAAR 50 mg contient 25,5 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

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

Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans.
- Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie $\geq 0,5$ g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (chez les patients de 60 ans et plus), lorsque le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) est inadapté en raison d'une intolérance (en particulier, la toux) ou d'une contre-indication. Le losartan ne doit pas être utilisé en traitement de relais chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, stabilisés par un IEC.
Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 % et doivent être cliniquement stabilisés et sous un traitement régulier pour l'insuffisance cardiaque chronique.
- Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme (voir rubrique 5.1 : Etude LIFE, race).

4.2. Posologie et mode d'administration

Les comprimés de losartan doivent être avalés avec un verre d'eau.

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

Hypertension

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

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

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

Insuffisance cardiaque

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

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

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

Populations particulières

Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie

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

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés

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

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

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

Utilisation chez les enfants et adolescents

Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi du losartan dans le traitement de l'hypertension chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans sont limitées (voir rubrique 5.1). Des données limitées de pharmacocinétique sont disponibles chez les enfants hypertendus âgés de plus d'un mois (voir rubrique 5.2).

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

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

Le losartan est déconseillé chez l'enfant de moins de 6 ans compte tenu de l'insuffisance de données dans cette tranche d'âge.

Compte tenu de l'absence de données, le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/mn/1,73 m² (voir également rubrique 4.4).

Le losartan est également déconseillé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique (voir également rubrique 4.4).

Utilisation chez les sujets âgés

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

Hypotension et déséquilibres hydro-électrolytiques

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

Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration du losartan ou d'instaurer le traitement à une posologie plus faible (voir rubrique 4.2). Ceci s'applique aussi aux enfants et aux adolescents de 6 à 18 ans.

Déséquilibres électrolytiques

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents et doivent être pris en compte chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non. Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, l'incidence des hyperkaliémies a été plus élevée dans le groupe traité par le losartan que dans le groupe recevant le placebo (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront donc être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/mn. Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

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

Le losartan ne doit pas non plus être utilisé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

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

Utilisation chez les enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale

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

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

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

Transplantation rénale

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

Hyperaldostéronisme primaire

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

Cardiopathie ischémique et maladie vasculaire cérébrale

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

Insuffisance cardiaque

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

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

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

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

Excipients

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

Grossesse

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

Autres mises en garde et précautions

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

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

D'autres antihypertenseurs peuvent majorer l'action hypotensive du losartan.

Le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec d'autres substances (telles que antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, baclofène et amifostine) qui peuvent induire une hypotension artérielle (effet indésirable).

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

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

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

L'effet antihypertenseur peut être diminué en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires et AINS non sélectifs). Chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, la co-administration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner une aggravation de la fonction rénale avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë et une augmentation du potassium sérique.

L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être hydratés de façon adaptée et il convient de contrôler la fonction rénale en début de traitement et régulièrement ensuite.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

L'exposition à un traitement par antagoniste de l'angiotensine II pendant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir aussi rubriques 5.3).

En cas d'exposition au losartan à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par losartan doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de losartan au cours de l'allaitement, le losartan est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né et le prématuré.

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

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

4.8. Effets indésirables

Le losartan a été évalué comme suit :

- dans des études cliniques contrôlées réalisées dans l'hypertension artérielle essentielle, chez environ 3.300 patients adultes, âgés de 18 ans et plus,
- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez 9.193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche,
- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez environ 3.900 patients âgés de 20 ans et plus, présentant une insuffisance cardiaque chronique,
- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez 1.513 patients diabétiques de type 2, âgés de 31 ans et plus, présentant une protéinurie,
- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez 177 enfants et adolescents hypertendus, âgés de 6 à 16 ans.

Dans ces études cliniques, les étourdissements ont été l'effet indésirable le plus fréquent.

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

Hypertension artérielle

Les événements indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques contrôlées menées avec le losartan dans l'hypertension essentielle chez environ 3.300 patients adultes de 18 ans et plus :

Affections du système nerveux :

Fréquent : étourdissements, vertiges

Peu fréquent : somnolence, céphalées, troubles du sommeil

Affections cardiaques :

Peu fréquent : palpitations, angor

Affections vasculaires :

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

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : douleurs abdominales, constipation persistante

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Peu fréquent : asthénie, fatigue, œdème

Investigations :

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

Hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche

Les événements indésirables suivants ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez 9.193 patients hypertendus, âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche :

Affections du système nerveux :

Fréquent : étourdissements

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Fréquent : vertiges

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie/fatigue

Insuffisance cardiaque chronique

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez 3.900 patients âgés de 20 ans et plus et atteints d'insuffisance cardiaque :

Affections du système nerveux :

Peu fréquent : étourdissements, céphalées

Rare : paresthésies

Affections cardiaques :

Rare : syncope, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral

Affections vasculaires :

Peu fréquent : hypotension y compris hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : dyspnée

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : diarrhées, nausées, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : urticaire, prurit, rash

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Peu fréquent : asthénie/fatigue

Investigations :

Peu fréquent : des élévations de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie ont été rapportées.

Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale

Dans une étude clinique contrôlée menée chez 1.513 patients diabétiques de type 2, âgés de 31 ans et plus, avec protéinurie (étude RENAAL, voir rubrique 5.1), les événements indésirables les plus fréquents, liés au losartan, sont les suivants :

Affections du système nerveux :

Fréquent : étourdissements

Affections vasculaires :

Fréquent : hypotension

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie/fatigue

Investigations :

Fréquent : hypoglycémie, hyperkaliémie

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée : anémie

Affections cardiaques :

Fréquence indéterminée : syncope, palpitations

Affections vasculaires :

Fréquence indéterminée : hypotension orthostatique

Affections gastro-intestinales :

Fréquence indéterminée : diarrhée

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

Fréquence indéterminée : douleur dorsale

Affections du rein et des voies urinaires :

Fréquence indéterminée : infection des voies urinaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquence indéterminée : syndrome pseudo-grippal

Investigations :

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

Depuis la mise sur le marché

Les événements indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée : anémie, thrombopénie

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Fréquence indéterminée : acouphènes

Affections du système immunitaire :

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

Affections du système nerveux :

Fréquence indéterminée : migraine

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquence indéterminée : toux

Affections gastro-intestinales :

Fréquence indéterminée : diarrhée, pancréatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquence indéterminée : malaise

Affections hépatobiliaires :

Rare : hépatite

Fréquence indéterminée : anomalies de la fonction hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquence indéterminée : urticaire, prurit, rash, photosensibilité

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

Fréquence indéterminée : myalgies, arthralgies, rhabdomyolyse

Affections des organes de reproduction et du sein :

Fréquence indéterminée : troubles de l'érection/impuissance

Affections du rein et des voies urinaires :

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

Affections psychiatriques :

Fréquence indéterminée : dépression

Investigations :

Fréquence indéterminée : hyponatrémie

Enfants et adolescents

Le profil des effets indésirables chez les enfants et adolescents semble être comparable à celui observé chez les adultes. Les données sont limitées dans cette population.

4.9. Surdosage

Symptômes d'une intoxication

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

Traitement de l'intoxication

La conduite à tenir dépend du moment de l'ingestion du médicament ainsi que du type et de la sévérité des symptômes. La priorité doit être donnée à la stabilisation du système cardiovasculaire. Après une ingestion orale, il est recommandé d'administrer une dose suffisante de charbon activé et de surveiller ensuite étroitement les paramètres vitaux, en les corrigeant si nécessaire.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II

Code ATC : C09CA01

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

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

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

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

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

Etudes dans l'hypertension

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

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

L'efficacité du losartan est comparable chez l'homme et la femme ainsi que chez les patients hypertendus jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés.

Etude LIFE

L'étude LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) était une étude randomisée en triple aveugle, contrôlée contre comparateur actif, menée chez 9.193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan ou 50 mg d'aténolol une fois par jour. Si l'objectif de pression artérielle (< 140/90 mmHg) n'était pas atteint, l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) était ajouté en premier lieu puis, si besoin, la dose de losartan ou d'aténolol était ensuite augmentée à 100 mg une fois par jour. D'autres antihypertenseurs, à l'exclusion des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des bêtabloquants, étaient ajoutés, si nécessaire, pour atteindre l'objectif de pression artérielle.

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

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

Race

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

Etude RENAAL

L'étude RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) était une étude clinique contrôlée internationale menée chez 1.513 patients diabétiques de type 2 présentant une protéinurie avec ou sans hypertension. 751 patients ont été traités par le losartan. L'objectif de l'étude était de démontrer l'effet néphroprotecteur du losartan au-delà des bénéfices du contrôle tensionnel seul.

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

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

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

Les résultats ont montré une réduction du risque de 16,1 % ($p = 0,022$) avec le losartan (327 événements) par rapport au placebo (359 événements) pour le nombre de patients atteignant le critère composite principal. Pour les composants individuels et combinés du critère principal énumérés ci-dessous, les résultats ont montré une réduction significative du risque dans le groupe traité par le losartan : réduction du risque de 25,3 % pour le doublement de la créatininémie ($p = 0,006$), de 28,6 % pour l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale ($p = 0,002$), de 19,9 % pour l'insuffisance rénale terminale ou le décès ($p = 0,009$), de 21,0 % pour le doublement de la créatininémie ou l'insuffisance rénale terminale ($p = 0,01$). L'incidence de mortalité toute cause n'a pas été significativement différente entre les deux groupes. Dans cette étude, le losartan a été généralement bien toléré, le nombre d'arrêts de traitement pour événements indésirables étant comparable entre les deux groupes.

Etudes ELITE I et ELITE II

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

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

Dans cette étude, 3.152 patients présentant une insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) ont été suivis pendant près de deux ans (médiane : 1,5 ans) pour déterminer si le losartan était supérieur au captopril pour réduire la mortalité toute cause. Le critère principal n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le losartan et le captopril pour la réduction de la mortalité toute cause.

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

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

Population pédiatrique

Hypertension en pédiatrie

L'effet antihypertenseur du losartan a été établi dans une étude clinique menée chez 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, pesant plus de 20 kg et ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/mn/1,73 m². Les patients qui pesaient de 20 kg à 50 kg ont reçu 2,5 mg, 25 mg ou 50 mg de losartan par jour et les patients qui pesaient plus de 50 kg ont reçu 5 mg, 50 mg ou 100 mg de losartan par jour. A la fin des trois semaines, le losartan pris une fois par jour avait fait diminuer de façon dose-dépendante la pression artérielle au creux de l'effet.

Globalement, il existe un effet dose-dépendant. L'effet dose-dépendant était particulièrement marqué en comparant le groupe recevant la dose la plus faible et celui recevant la dose intermédiaire (période I : - 6,2 mmHg vs - 11,65 mmHg) mais était moins net en comparant le groupe recevant la dose intermédiaire et celui recevant la dose la plus élevée (période I : - 11,65 mmHg vs - 12,21 mmHg). Les doses les plus faibles étudiées, 2,5 mg et 5 mg, qui correspondaient à une dose quotidienne moyenne de 0,07 mg/kg, n'ont pas semblé conférer une efficacité antihypertensive uniforme.

Ces résultats ont été confirmés au cours de la période II de l'étude pendant laquelle les patients ont été randomisés pour continuer à recevoir le losartan ou pour recevoir le placebo, après trois semaines de traitement. La différence de diminution de la pression artérielle par rapport au placebo était plus importante dans le groupe recevant la dose intermédiaire (6,70 mmHg pour la dose intermédiaire *versus* 5,38 mmHg pour la dose la plus élevée). L'augmentation de la pression artérielle diastolique au creux de l'effet a été identique chez les patients sous placebo et chez ceux qui continuaient à recevoir le losartan à la dose la plus faible dans chaque groupe, ce qui semble indiquer à nouveau que la dose la plus faible dans chaque groupe n'a pas eu d'effet antihypertenseur significatif.

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

Chez des enfants hypertendus (N = 60) et normotendus (N = 246) avec protéinurie, l'effet du losartan sur la protéinurie a été évalué dans une étude clinique de 12 semaines versus placebo et traitement actif (amlodipine). La protéinurie était définie par le rapport protéines urinaires/créatinine $\geq 0,3$. Les patients hypertendus (âgés de 6 à 18 ans) étaient randomisés afin de recevoir soit le losartan (N = 30), soit l'amlodipine (N = 30). Les patients normotendus (âgés de 1 à 18 ans) étaient randomisés pour recevoir soit le losartan (N = 122), soit le placebo (N = 124). Le losartan a été administré aux doses de 0,7 mg/kg à 1,4 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 100 mg/jour). L'amlodipine a été administrée aux doses de 0,05 mg/kg à 0,2 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 5 mg/jour).

Globalement, après 12 semaines de traitement, les patients traités par le losartan ont présenté, par rapport à l'état initial, une diminution statistiquement significative de la protéinurie de 36 %, versus une augmentation de 1 % dans le groupe placebo/amlodipine ($p \leq 0,001$). Les patients hypertendus recevant le losartan ont présenté une réduction de la protéinurie par rapport à l'état initial de -41,5 % (IC 95 % -29,9 ; -51,1) versus +2,4 % (IC 95 % -22,2 ; 14,1) dans le groupe amlodipine. La diminution de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique était plus importante dans le groupe losartan (-5,5/-3,8 mmHg) que dans le groupe amlodipine (-0,1/ +0,8 mmHg). Chez les enfants normotendus, une légère diminution de la pression artérielle a été observée dans le groupe losartan (-3,7/-3,4 mmHg) par rapport au placebo. Aucune corrélation significative n'a été notée entre la diminution de la protéinurie et celle de la pression artérielle, cependant il est possible que la diminution de la pression artérielle soit responsable, en partie, de la diminution de la protéinurie dans le groupe traité par le losartan. Les effets à long terme de la réduction de la protéinurie chez les enfants n'ont pas été étudiés.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage, pour former un métabolite acide carboxylique actif, et d'autres métabolites inactifs.

La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33 %. Les concentrations moyennes de losartan et de son métabolite actif au pic de l'effet sont atteintes en 1 heure et 3 à 4 heures respectivement.

Distribution

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

Métabolisme

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

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

Elimination

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

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

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

Populations de patients particulières

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

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

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

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

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

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

Pharmacocinétique en pédiatrie

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'Homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, génotoxicité et de potentiel cancérigène. Dans les études de toxicité en doses multiples, l'administration de losartan a entraîné une diminution des paramètres liés aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrites), une augmentation de l'urée sanguine et des augmentations occasionnelles de la créatinine sérique, une diminution du poids du cœur (sans corrélation

histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Comme d'autres substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine, le losartan a provoqué des effets indésirables sur le développement tardif du fœtus, entraînant la mort du fœtus et des malformations.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chaque comprimé contient les composants inactifs suivants :

Cellulose microcristalline (E460)

Lactose monohydraté

Amidon de maïs prégélatinisé

Stéarate de magnésium (E572)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Hypromellose (E464)

COZAAR 50 mg contient du potassium dont la quantité est la suivante : 4,24 mg (0,108 mEq).

Les comprimés de COZAAR 50 mg contiennent également de la cire de carnauba (E903), du dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Flacon PEHD : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans le conditionnement primaire d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ou 500 comprimés. Flacons PEHD de 100 ou de 300 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

MERCK SHARP DOHME CHIBRET

3 AVENUE HOCHÉ

75114 PARIS CEDEX 08

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

- 392 082-4 ou 34009 392 082 4 4 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 392 083-0 ou 34009 392 083 0 5 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 343 350-9 ou 34009 343 350 9 9 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 392 087-6 ou 34009 392 087 6 3 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 338 524-2 ou 34009 338 524 2 9 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 371 458-5 ou 34009 371 458 5 5 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 558 452-0 ou 34009 558 452 0 1 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 371 459-1 ou 34009 371 459 1 6 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 371 461-6 ou 34009 371 461 6 6 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 392 084-7 ou 34009 392 084 7 3 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 392 085-3 ou 34009 392 085 3 4 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 574 491-7 ou 34009 574 491 7 9 : 280 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 574 492-3 ou 34009 574 492 3 0 : 500 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 574 494-6 ou 34009 574 494 6 9 : 100 comprimés en flacons PEHD.
- 574 495-2 ou 34009 574 495 2 0 : 300 comprimés en flacons PEHD.

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable

Losartan potassique.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 50 mg de losartan potassique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Plaquettes thermoformées :

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

Flacon :

100 ou 300 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Plaquette thermoformée : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Flacon : A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Sans objet.

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

Titulaire

MERCK SHARP DOHME CHIBRET
3 AVENUE HOCHÉ
75114 PARIS CEDEX 08

Exploitant

MERCK SHARP DOHME CHIBRET
3 AVENUE HOCHÉ
75114 PARIS CEDEX 08

Fabricant

MSD BV
WAARDERWEG 39
2003 HAARLEM
PAYS BAS

ou

MSD LTD
SHOTTON LANE
CRAMLINGTON
NORTHUMBERLAND NE 23 3 JU
ROYAUME UNI

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable

Losartan potassique.

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

Titulaire

MERCK SHARP DOHME CHIBRET

Exploitant

MERCK SHARP DOHME CHIBRET

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Flacon.

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

COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable

Losartan potassique.

Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 ou 300 comprimés.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable

Losartan potassique.

Encadré

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

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

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?
3. Comment utiliser COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

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

Indications thérapeutiques

COZAAR est utilisé :

- pour traiter les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans, ayant une pression artérielle élevée (hypertension),
- pour préserver la fonction rénale des patients hypertendus diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale et une protéinurie $\geq 0,5\text{g/jour}$ (présence d'une quantité anormale de protéines dans les urines) confirmées par des examens biologiques,
- pour traiter les patients insuffisants cardiaques lorsque le médecin juge qu'un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC, médicaments antihypertenseurs) ne convient pas. Si l'insuffisance cardiaque a été stabilisée par un IEC, le traitement ne doit être modifié pour le losartan,
- chez les patients présentant une hypertension et un épaississement du ventricule gauche. COZAAR réduit le risque d'accident vasculaire cérébral (indication LIFE).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable dans les cas suivants :

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

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable :

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. COZAAR est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

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

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

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments :

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

Faites particulièrement attention si vous prenez l'un des médicaments suivants lorsque vous êtes traité par COZAAR :

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

Si votre fonction rénale est altérée, l'utilisation concomitante de ces médicaments peut entraîner une aggravation de l'insuffisance rénale,

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

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

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

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre COZAAR avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de COZAAR. COZAAR est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. COZAAR est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

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

Utilisation chez les enfants et adolescents

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

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

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

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable :

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

3. COMMENT PRENDRE COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

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

Patients adultes hypertendus

La dose habituelle d'initiation est de 50 mg de losartan une fois par jour (1 comprimé de COZAAR 50 mg). L'effet sur la diminution de la pression artérielle atteint son maximum 3 à 6 semaines après le début du traitement. Chez certains patients la dose peut, plus tard, être augmentée à 100 mg de losartan une fois par jour (2 comprimés de COZAAR 50 mg ou 1 comprimé de COZAAR 100 mg).

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

Enfants et adolescents (6 à 18 ans)

La dose habituelle d'initiation chez les patients dont le poids corporel est compris entre 20 et 50 kg est de 0,7 mg de losartan par kg, une fois par jour (jusqu'à 25 mg de COZAAR). Le médecin peut augmenter la dose si votre pression artérielle n'est pas contrôlée.

Patients adultes hypertendus diabétiques de type 2

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

Les comprimés de losartan peuvent être pris avec d'autres médicaments antihypertenseurs (tels que les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les alpha- ou bêtabloquants et les antihypertenseurs d'action centrale) ainsi qu'avec l'insuline et les autres médicaments antidiabétiques couramment utilisés (par exemple, sulfamides hypoglycémifiants, glitazones et inhibiteurs des glucosidases).

Patients adultes insuffisants cardiaques

La dose habituelle d'initiation est de 12,5 mg de losartan une fois par jour (1 comprimé de COZAAR 12,5 mg). Habituellement, la dose doit être augmentée par paliers chaque semaine (12,5 mg par jour la première semaine, 25 mg par jour la deuxième semaine, 50 mg par jour la troisième semaine) jusqu'à la dose d'entretien de 50 mg de losartan une fois par jour (1 comprimé de COZAAR 50 mg) en fonction de votre état.

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

Posologie chez les groupes de patients particuliers

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

Mode d'administration

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

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable que vous n'auriez dû :

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

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable

Si vous avez accidentellement oublié de prendre votre dose quotidienne, prenez simplement la prochaine dose normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

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

une réaction allergique sévère (rash, démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la gorge qui peuvent entraîner des difficultés à avaler ou à respirer).

C'est un effet secondaire grave pouvant survenir chez plus d'1 patient sur 10.000 mais moins d'1 patient sur 1.000. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale en urgence ou d'une hospitalisation.

Les effets indésirables des médicaments sont classés comme suit :

Très fréquent : survenant chez plus de 1 patient sur 10

Fréquent : survenant chez 1 à 10 patients sur 100

Peu fréquent : survenant chez 1 à 10 patients sur 1.000

Rare : survenant chez 1 à 10 patients sur 10.000

Très rare : survenant chez moins de 1 patient sur 10.000

Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec COZAAR :

Fréquents :

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

Peu fréquents :

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

Rare :

- inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite incluant purpura de Henoch-Schönlein)
- engourdissement ou picotements (paresthésies),
- évanouissement (syncope),
- battements de cœur très rapides et irréguliers (fibrillation auriculaire),
- attaque cérébrale (AVC),
- inflammation du foie (hépatite),

- élévation du taux de l'alanine amino-transférase (ALAT), qui habituellement se normalise à l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée :

- diminution du nombre de globules rouges (anémie),
- diminution du nombre de plaquettes,
- migraine,
- toux,
- anomalies de la fonction hépatique,
- douleurs musculaires et articulaires,
- modification de la fonction rénale (qui peut être réversible à l'arrêt du traitement) incluant insuffisance rénale,
- syndrome pseudo-grippal,
- élévation de l'urée dans le sang, de la créatinine et du potassium dans le sérum des patients en insuffisance cardiaque,
- douleur dorsale et infection urinaire;
- augmentation de la sensibilité au soleil (photosensibilité),
- douleur musculaire inexplicable avec des urines foncées (de la couleur du thé) (rhabdomyolyse),
- impuissance,
- inflammation du pancréas (pancréatite),
- taux bas de sodium dans le sang (hyponatrémie),
- dépression,
- sensation générale de malaise,
- tintement, bourdonnement, grondement ou claquement dans les oreilles (acouphènes).

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

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur l'étiquette du flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conserver le flacon à une température ne dépassant pas 25°C.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

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

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?

La substance active est : le losartan potassique.

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

Les autres composants sont :

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

COZAAR 50 mg contient du potassium dans les proportions suivantes : 4,24 mg (0,108 mEq).

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

Forme pharmaceutique et contenu**Qu'est ce que COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé sécable et contenu de l'emballage extérieur ?**

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

COZAAR est disponible dans les présentations suivantes :

Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ou 500 comprimés. Flacons PEHD de 100 ou de 300 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent**Titulaire****MERCK SHARP DOHME CHIBRET**

3 AVENUE HOCHÉ
75114 PARIS CEDEX 08

Exploitant**MERCK SHARP DOHME CHIBRET**

3 AVENUE HOCHÉ
75114 PARIS CEDEX 08

Fabricant**MSD BV**

WAARDERWEG 39
2003 HAARLEM
PAYS BAS

ou

MSD LTD

SHOTTON LANE
CRAMLINGTON
NORTHUMBERLAND NE 23 3 JU
ROYAUME UNI

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

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

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.