1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losartan Viatris 12,5 mg comprimés pelliculés
Losartan Viatris 25 mg comprimés pelliculés
Losartan Viatris 50 mg comprimés pelliculés
Losartan Viatris 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients) à effet notoire:
Chaque comprimé de Losartan Viatris 12,5 mg contient 25,27 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de Losartan Viatris 25 mg contient 12,75 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de Losartan Viatris 50 mg contient 25,5 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de Losartan Viatris 100 mg contient 51,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Losartan Viatris 12,5 mg comprimés pelliculés: comprimés pelliculés ronds, de couleur bleue.

Losartan Viatris 25 mg, 50 mg et 100 mg comprimés pelliculés: comprimés pelliculés ronds, de couleur blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes et chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.
- Traitement d'une maladie rénale chez des patients adultes atteints d'hypertension et de diabète de type 2 avec une protéinurie ≥ 0,5 g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes lorsqu'on considère que le traitement par inhibiteurs de l'angiotensine de conversion (IECA) n'est pas adéquat en raison d'une incompatibilité, en particulier d'une toux, ou d'une contre-indication. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque et stabilisés par un traitement par

IECA ne peuvent pas passer à un traitement par losartan. Les patients doivent présenter une fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 40 % et doivent être cliniquement stables et sous schéma thérapeutique établi pour l'insuffisance cardiaque chronique.

- Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus adultes souffrant d'hypertrophie ventriculaire gauche documentée par un ECG (voir rubrique 5.1 Etude LIFE, race).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension
La dose initiale et d'entretien habituelle est de 50 mg une fois par jour pour la plupart des patients. L'effet antihypertenseur maximal est atteint 3 à 6 semaines après le début de la thérapie. Certains patients peuvent tirer un bénéfice supplémentaire de l'augmentation de la dose à 100 mg une fois par jour (le matin).

Le losartan peut être administré avec d'autres agents antihypertenseurs, en particulier avec des diurétiques (par ex. hydrochlorothiazide) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Patients hypertendus ayant un diabète de type II avec une protéinurie ≥ 0,5 g/jour
La dose initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. Un mois après l'instauration de la thérapie, on peut augmenter la dose à 100 mg une fois par jour en fonction de la réponse tensionnelle. Le losartan peut être administré avec d'autres agents antihypertenseurs (par ex. diurétiques, antagonistes calciques, alpha- ou bêtabloquants et médicaments à action centrale) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1), ainsi qu'avec de l'insuline et d'autres agents hypoglycémiants fréquemment utilisés (par ex. sulfonylurés, glitazones et inhibiteurs de la glucosidase).

Insuffisance cardiaque
La dose initiale habituelle de losartan chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque est de 12,5 mg une fois par jour. La dose doit généralement être augmentée toutes les semaines (c.-à-d. 12,5 mg par jour, 25 mg par jour, 50 mg par jour, 100 mg par jour jusqu'à la dose maximale de 150 mg une fois par jour) en fonction de la tolérance du patient.

Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus souffrant d'hypertrophie ventriculaire gauche documentée par un ECG
La posologie initiale habituelle est de 50 mg de losartan une fois par jour. Une faible dose d'hydrochlorothiazide peut être ajoutée et/ou la dose de losartan peut être portée à 100 mg une fois par jour, en fonction de la réponse tensionnelle.

Populations particulières

Utilisation chez les patients ayant une déplétion volémique intravasculaire :
Pour les patients ayant une déplétion volémique intravasculaire (par ex. les patients traités par de fortes doses de diurétiques), un traitement au moyen d'une dose de 25 mg une fois par jour doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale et chez les patients hémodialysés :
Chez les patients ayant une insuffisance rénale et chez les patients hémodialysés, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique :
Chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique, il faut envisager l'utilisation d'une dose plus faible. Il n'existe aucune expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Dès lors, losartan est contre-indiqué chez les patients dont la fonction hépatique est gravement altérée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique
De 6 mois à moins de 6 ans
La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

L'utilisation de losartan n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans, parce qu'on dispose de données limitées concernant ces groupes de patients.

De 6 ans à 18 ans
Chez les patients capables d'avaler des comprimés, la dose recommandée est de 25 mg une fois par jour chez les patients dont le poids varie de > 20 à < 50 kg (dans des cas exceptionnels, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 50 mg une fois par jour). La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle.

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

Il n'est pas recommandé chez les enfants dont le débit de filtration glomérulaire est < 30 ml / min / 1,73 m^2, par manque de données disponibles (voir également rubrique 4.4).

Le losartan n'est pas davantage recommandé chez les enfants souffrant d'insuffisance hépatique (voir également rubrique 4.4).

Utilisation chez les patients âgés
Bien qu'on puisse envisager d'initier le traitement avec une dose de 25 mg chez les patients de plus de 75 ans, il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés.

Mode d'administration

Losartan Viatris doit être avalé avec un verre d'eau.
Losartan Viatris peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1).
2e et 3e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
Insuffisance hépatique sévère
L'association de Losartan Viatris à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité :
Angiocœdème. Il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'angiocœdème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) (voir rubrique 4.8).

Hypotension et déséquilibre hydro-électrolytique
Principalement après l'administration de la première dose et après l'augmentation de la dose, une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients ayant une déplétion volémique et/ou sodée consécutive à une thérapie diurétique énergique, à un régime restrictif en sel, à une diarrhée ou à de vomissements. Ces situations devront être corrigées avant l'administration de losartan ou on utilisera une dose initiale plus faible (voir rubrique 4.2). Ceci s'applique également aux enfants de 6 à 18 ans.

Déséquilibre électrolytique
Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents chez les patients ayant une insuffisance rénale, associée ou non à un diabète, et ils doivent être pris en charge. Dans une étude clinique conduite chez des diabétiques de type 2 souffrant d'une néphropathie, l'incidence d'hyperkaliémie était plus élevée dans le groupe traité par losartan par rapport au groupe placebo (voir rubrique 4.8). Dès lors, les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine seront surveillées attentivement, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30-50 ml/minute.

L'utilisation concomitante de losartan et de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium,de substituts du sel contenant du potassium, ou d'autres medicaments susceptibles d'augmenter la kaliemie (par exemple les medicaments contenant du trimethoprime) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique
Si l'on s'en réfère aux données pharmacocinétiques révélant une augmentation significative des concentrations plasmatiques de losartan chez les patients cirrhotiques, il convient d'envisager l'utilisation d'une dose plus faible chez les patients qui présentent des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'existe aucune expérience thérapeutique avec le losartan chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Dès lors, losartan ne peut pas être administré aux patients dont la fonction hépatique est gravement altérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Losartan n'est également pas recommandé chez les enfants souffrant d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Suite à une inhibition du système rénine-angiotensine, on a rapporté des modifications de la fonction rénale, dont une insuffisance rénale (en particulier chez les patients ayant une fonction rénale dépendant du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels que les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction rénale préexistante). Comme c'est le cas avec d'autres médicaments exerçant un effet sur le système rénine-angiotensine, on a également rapporté une augmentation des taux d'urée sanguine et des taux sériques de créatinine chez les patients ayant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale d'un rein unique ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du

traitement. Le losartan sera utilisé avec prudence chez les patients ayant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale d'un rein unique.

Utilisation chez les patients pédiatriques présentant une altération de la fonction rénale
Le losartan n'est pas recommandé chez les enfants dont le taux de filtration glomérulaire est < 30 ml/ min / 1,73 m^2, par manque de données disponibles (voir rubrique 4.2).

La fonction rénale doit être surveillée régulièrement durant le traitement par losartan, étant donné qu'elle peut se détériorer. Ceci est particulièrement valable lorsque le losartan est administré en présence d'autres situations (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Il s'est avéré que l'utilisation concomitante de losartan et d'IEC altère la fonction rénale. Par conséquent, une utilisation concomitante n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Transplantation rénale :
Il n'existe aucune expérience chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hyperaldostéronisme primaire
Les patients atteints d'un hyperaldostéronisme primaire ne répondront généralement pas au traitement par des médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation de losartan est donc déconseillée.

Cardiopathie coronaire et maladie vasculaire cérébrale
Comme avec tout agent antihypertenseur, une réduction excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale.

Insuffisance cardiaque
Comme avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, il existe, chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque associée ou non à une insuffisance rénale, un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë).

L'expérience thérapeutique est insuffisante concernant l'utilisation de losartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale sévère concomitante, chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère (classe NYHA IV) ainsi que chez les patients ayant une insuffisance cardiaque et des arythmies cardiaques symptomatiques et potentiellement fatales. Le losartan doit être utilisé avec prudence dans ces groupes de patients. L'association de losartan et d'un bêtabloquant doit être utilisée avec prudence (voir rubrique 5.1).

Sténose aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive
Comme c'est le cas pour les autres vasodilatateurs, la prudence est de rigueur chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne peuvent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Angioedème intestina
Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y compris losartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Grossesse
Losartan ne peut pas être instauré pendant la grossesse. À moins qu'un traitement par losartan ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Autres mises en garde et précautions d'emploi
Comme c'est le cas pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le losartan et les autres antagonistes de l'angiotensine abaissent apparemment moins bien la tension artérielle chez les personnes à peau noire que chez les autres patients, ce qui pourrait être dû à une prévalence plus élevée d'hypertension à rénine basse chez la population hypertendue de peau noire.

Excipients
Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

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

Les autres agents antihypertenseurs peuvent augmenter les effets hypotenseurs du losartan. L'utilisation concomitante d'autres substances susceptibles d'induire une hypotension parmi leurs effets indésirables (p. ex. les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, et l'amifostine) peut accroître le risque d'hypotension.

Le losartan est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 2C9 en un métabolite actif, l'acide carboxy-acide. Lors d'une étude clinique, on a observé que le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9) diminue d'environ 50 % l'exposition au métabolite actif. On a observé que le traitement concomitant par losartan et rifampicine (un inducteur des enzymes du métabolisme) induisait une réduction de 40 % des concentrations plasmatiques du métabolite actif. La pertinence clinique de cet effet n'est pas connue. On n'a observé aucune différence d'exposition en cas de traitement concomitant par fluvastatine (un faible inhibiteur du CYP2C9).

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui bloquent l'angiotensine II ou ses effets, l'utilisation concomitante d'autres médicaments entraînant une rétention de potassium (p.ex. diurétiques d'épargne potassique : amiloride, triamtérène, spironolactone) ou susceptibles d'élever les taux de potassium (p. ex. l'héparine, les medicaments contenant du trimethoprime), de suppléments de potassium ou de substituts du sel contenant du potassium peut entraîner une élévation de la kaliémie. L'administration concomitante de ces médicaments est déconseillée.

Une augmentation réversible de la concentration sérique et de la toxicité du lithium a été signalée au cours de l'administration concomitante de cet élément et d'un IECA. De très rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'administration concomitante de lithium et de losartan doit être entreprise avec prudence. Si cette association s'avère nécessaire, il est conseillé de surveiller les taux sériques de lithium pendant l'utilisation concomitante.

Lorsque des antagonistes de l'angiotensine II sont administrés en même temps que des AINS (p.ex. inhibiteurs COX-2 sélectifs, acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires et, AINS non sélectifs), on peut observer une atténuation de l'effet antihypertenseur. L'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner un risque accru de dégradation de la fonction rénale, incluant une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une élévation du potassium sérique, en particulier chez les patients dont la fonction rénale était initialement altérée. Cette association doit donc être administrée avec précaution, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés, et il faut envisager de surveiller leur fonction rénale tant au moment d'instaurer une thérapie concomitante que par la suite.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion , d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Le jus de pamplemousse contient des composants qui inhibent les enzymes CYP450 et peuvent diminuer la concentration du métabolite actif du losartan, ce qui peut réduire l'effet thérapeutique. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée lors de la prise de comprimés de losartan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de losartan est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation de losartan est contre-indiquée pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition à des inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, on ne peut exclure une faible augmentation du risque. Alors qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque que comportent les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. À moins que la poursuite du traitement par ARB ne soit essentielle, les patientes

envisageant une grossesse doivent recevoir d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité pendant la grossesse est établi. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par losartan sera immédiatement interrompu et, le cas échéant, un traitement alternatif sera instauré.

Il est établi que l'exposition aux ARAII pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse induit une fœtotoxicité chez l'être humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir également rubrique 5.3). En cas d'exposition au losartan à partir du deuxième trimestre de la grossesse, des contrôles échographiques de la fonction rénale et du crâne sont recommandés.

Les nouveau-nés dont les mères ont pris du losartan seront étroitement surveillés à la recherche d'hypotension (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement
Étant donné le manque d'informations disponibles à propos de l'utilisation de losartan durant l'allaitement, celle-ci n'est pas recommandée et il est préférable d'opter pour des traitements alternatifs dont les profils de sécurité durant l'allaitement sont mieux établis, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un 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. Néanmoins, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut garder à l'esprit que des vertiges ou une somnolence peuvent parfois survenir lorsqu'on prend un traitement antihypertenseur, en particulier pendant l'instauration du traitement ou lorsqu'on augmente la dose.

4.8 Effets indésirables

Le losartan a été évalué dans les études cliniques suivantes :
- un essai clinique contrôlé sur plus de 3000 patients adultes (18 ans et plus) atteints d'hypertension essentielle,
- un essai clinique contrôlé sur 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans,
- un essai clinique contrôlé sur plus de 9000 patients hypertendus, âgés de 55 à 80 ans, qui présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche (voir l'étude LIFE, rubrique 5.1),
- des essais cliniques contrôlés sur plus de 7700 patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (voir l'étude ELITE I, ELITE II et HEAAL, rubrique 5.1),
- un essai clinique contrôlé sur plus de 1500 patients atteints de diabète de type 2, âgés de 31 ans ou plus, qui présentaient une protéinurie (voir l'étude RENAAL, rubrique 5.1).

Dans ces essais cliniques, l'effet indésirable le plus fréquent était l'étourdissement.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante :
Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : La fréquence des effets indésirables identifiés au départ des études cliniques contrôlées par placebo et de l'expérience post-marketing

Effet indésirable	**Fréquence des effets indésirables par l'indication**				**Autre**
	Hypertension	**Patients hypertendu présentant une hypertrophie ventriculaire gauche**	**Insuffisance cardiaque chronique**	**Hypertension et diabète de type 2 avec néphropathie**	Expérience depuis la mis sur le march
Affections hématologiques et du système lymphatique					
anémia			fréquent		fréquence indéterminée
Thrombopénie					fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire					
hypersensibilité, réactions anaphylactiques, angio-oedème*, and vascularite**					rare
Affections psychiatriques					
dépression					fréquence indéterminé
Affections du système nerveux					
étourdissement	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	
somnolence	peu fréquent				
Céphalée	peu fréquent		peu fréquent		
Troubles de sommeil	peu fréquent				
paresthésie			rare		
migraine					fréquence indéterminée
dysgueusie					fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
Vertige	fréquent	fréquent			
acouphène					fréquence indéterminée
Affections cardiaques					
Palpitations	peu fréquent				
angor	peu fréquent				
syncope			rare		
fibrillation auriculaire			rare		
Accident vasculaire cérébral			rare		
Affections vasculaires					
Hypotension (orthostatique) (y compris effets orthostatiques liés à la dose) ‖	peu fréquent		fréquent	fréquent	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
dyspnée			peu fréquent		
toux			peu fréquent		fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales					
Douleur abdominale	peu fréquent				

Constipation opiniâtre	peu fréquent				
diarrhée			Peu fréquent		fréquence indéterminée
Nausées			Peu fréquent		
vomissements			peu fréquent		
Angioedème intestinal				rare	
Affections hépatobiliaires					
pancréatite					fréquence indéterminée
hépatite					rare
Anomalies de la fonction hépatique					fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
urticaire			Peu fréquent		fréquence indéterminée
prurit			peu fréquent		fréquence indéterminée
Eruption cutanée	Peu fréquent		peu fréquent		fréquence indéterminée
photosensibilité					fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
myalgie					fréquence indéterminée
arthralgie					fréquence indéterminée
rhabdomyolyse					fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires					
Altération de la fonction rénale			fréquent		
Insuffisance rénale			fréquent		
Affections des organes de reproduction et du sein					
Troubles de la fonction érectile/impuissance					fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalie au site d'administration					
asthénie	peu fréquent	fréquent	Peu fréquent	fréquent	
Fatigue	peu fréquent	fréquent	peu fréquent	fréquent	
oedème	peu fréquent				
Malaise					fréquence indéterminée
Investigations					
hyperkaliémie	fréquent		Peu fréquent†	fréquent‡	
Elevation du taux d'alanine-aminotransférase (ALT) §	rare				
Elévation de l'urée sanguine, de la créatinine sérique et du potassium sérique			fréquent		
hyponatrémie					fréquence indéterminée
hypoglycémie				fréquent	

* y compris gonflement du larynx, de la glotte, du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue (provoquant une obstruction des voies aériennes) ; chez certains de ces patients, un angio-oedème a été rapporté dans le passé en relation avec l'administration d'autres médicaments, incluant les IEC
** y compris purpura de Henoch-Schönlein
‖ En particulier, chez les patients présentant une déplétion intravasculaire, c'est-à-dire les patients avec une insuffisance cardiaque sévère ou sous traitement diurétique à fortes doses
† Fréquent chez les patients recevant 150 mg de losartan au lieu de 50 mg
‡ Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 avec une néphropathie, 9,9 % des patients traités par des comprimés de losartan ont développé une hyperkaliémie >5,5 mmol/l et 3,4 % des patients sous placebo
§ Qui disparaît généralement à l'arrêt du traitement

Les effets indésirables suivants sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par losartan que chez ceux recevant le placebo (fréquences indéterminées) : douleur dorsale, infection des voies urinaires et symptômes pseudo-grippaux.

Affections du rein et des voies urinaires :
Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, ont été signalées chez les patients à risque ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique
Le profil des effets indésirables des patients pédiatriques semble similaire à celui observé chez les patients adultes. Les données récoltées dans la population pédiatrique sont limitées.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes d'intoxication
Nous disposons de données limitées sur le surdosage chez l'être humain. Les manifestations les plus probables d'un tel surdosage sont l'hypotension et la tachycardie. Une bradycardie peut survenir du fait d'une stimulation parasympathique (vagale).

Traitement de l'intoxication
En cas d'hypotension symptomatique, il convient d'instaurer un traitement de soutien. Les mesures à prendre dépendent du moment de la prise du médicament ainsi que du type et de la sévérité des symptômes. Il faut accorder la priorité à la stabilisation système cardiovasculaire. Après une prise orale, il est indiqué d'administrer une dose suffisante de charbon activé. Par la

suite, une surveillance attentive des paramètres vitaux est nécessaire, et les paramètres vitaux seront corrigés, le cas échéant.
Ni le losartan ni le métabolite actif ne peuvent s'éliminer par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Le losartan est un antagoniste synthétique et actif par voie orale des récepteurs de l'angiotensine II (type AT_1). L'angiotensine II, un vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine/angiotensine et elle constitue un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie au récepteur AT_1 présent dans de nombreux tissus (par ex. muscle lisse vasculaire, glandes surrénales, reins et cœur). Elle induit plusieurs actions biologiques importantes, dont la vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le losartan bloque de manière sélective les récepteurs AT_1. *In vitro* et *in vivo*, tant le losartan que son métabolite pharmacologiquement actif, l'acide carboxy-acide (E-3174), bloquent toutes les actions physiologiquement pertinentes de l'angiotensine II, indépendamment de sa source ou de sa voie de synthèse.

Le losartan n'exerce aucun effet agoniste et ne bloque aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique important dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), l'enzyme dégradant la bradykinine. Par conséquent, il n'y a aucune potentialisation des effets indésirables associés à la bradykinine.

Pendant l'administration du losartan, la suppression du feedback négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine donne lieu à une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (ARP). Une augmentation de l'ARP induit une augmentation des taux plasmatiques d'angiotensine II. Malgré ces élévations, l'effet antihypertenseur et la suppression des concentrations plasmatiques d'aldostérone se maintiennent, ce qui indique un blocage efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du traitement par losartan, les valeurs de l'ARP et de l'angiotensine II reviennent à leurs valeurs initiales dans les trois jours.

Tant le losartan que son métabolite actif principal présentent une affinité bien plus importante pour les récepteurs AT_1 que pour les récepteurs AT_2. Sur la base du poids, le métabolite actif est 10 à 40 fois plus efficace que le losartan.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec

atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Études de l'hypertension

Lors d'études cliniques contrôlées réalisées chez des patients ayant une hypertension essentielle légère à modérée, l'administration quotidienne unique de losartan a induit une réduction statistiquement significative des tensions artérielles systolique et diastolique. Par rapport aux mesures effectuées 5 à 6 heures après la prise, les mesures de la tension artérielle réalisées 24 heures après la prise ont révélé une réduction de la tension artérielle sur une période de 24 heures ; le rythme diurne naturel était conservé. À la fin de l'intervalle de prise, la réduction de la tension artérielle correspondait à 70 à 80 % de l'effet observé 5 à 6 heures après la prise.

Chez les patients hypertendus, l'arrêt du traitement par losartan n'a induit aucune augmentation brutale de la tension artérielle (rebond). Malgré la réduction marquée de la tension artérielle, le losartan n'exerce aucun effet cliniquement significatif sur le rythme cardiaque.

L'efficacité du losartan est similaire chez les hommes et chez les femmes, ainsi que chez les patients hypertendus plus jeunes (de moins de 65 ans) et plus âgés.

Étude LIFE

L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) était une étude randomisée activement contrôlée, réalisée en triple aveugle chez 9193 patients hypertendus, âgés de 55 à 80 ans et ayant une hypertrophie ventriculaire gauche documentée à l'ECG. Les patients étaient randomisés pour recevoir une fois par jour 50 mg de losartan ou 50 mg d'aténolol une fois par jour. Si l'objectif de tension artérielle (< 140 /90 mmHg) n'était pas atteint, on ajoutait d'abord l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) et si nécessaire, on augmentait la dose de losartan ou d'aténolol à 100 mg une fois par jour. Si nécessaire, afin d'atteindre l'objectif de tension artérielle, on ajoutait d'autres antihypertenseurs, à l'exception des IECA, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêtabloquants.

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

Le critère d'évaluation primaire était le critère composite de morbidité et de mortalité cardiovasculaires, mesuré par une réduction de l'incidence combinée des décès cardiovasculaires, des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde. La tension artérielle a été réduite de manière significative pour atteindre des niveaux similaires dans les deux groupes. Le traitement par losartan donnait lieu à une réduction du risque de 13,0 % (p = 0,021, intervalle de confiance à 95 % : 0,77 - 0,98), par rapport à l'aténolol chez les patients atteignant le critère d'évaluation composite primaire. Cette observation était principalement attribuable à une réduction de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux. Le traitement par losartan a réduit le risque d'accident vasculaire cérébral de 25 % par rapport à l'aténolol (p = 0,001, intervalle de confiance à 95 % : 0,63 - 0,89). Les taux de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde n'étaient pas significativement différents entre les groupes de traitement.

Origine ethnique
Dans l'étude LIFE, les patients de peau noire, traités par losartan, avaient un risque accru de présenter le critère d'évaluation primaire combiné, en l'occurrence un événement cardiovasculaire (p.ex. infarctus myocardique, décès d'origine cardiovasculaire) et en particulier un accident vasculaire cérébral, par rapport aux patients de peau noire traités par aténolol. Les résultats observés lors de l'étude LIFE avec le losartan par rapport à l'aténolol concernant la morbidité/mortalité cardiovasculaire ne s'appliquent donc pas aux patients hypertendus de peau noire ayant une hypertrophie ventriculaire gauche.

Étude RENAAL
L'étude RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) était une étude clinique contrôlée, réalisée au niveau mondial chez 1513 patients ayant un diabète de type 2 avec protéinurie, avec ou sans hypertension. 751 patients ont été traités par losartan. L'objectif de cette étude était de démontrer l'effet néphroprotecteur du losartan potassique au-delà des bénéfices liés à l'abaissement de la tension artérielle.

Les patients ayant une protéinurie et une créatinine sérique comprise entre 1,3 et 3,0 mg/dl ont été randomisés pour recevoir le losartan 50 mg par jour, avec titration de la dose, si nécessaire, en vue d'obtenir une réponse tensionnelle, ou le placebo, en complément du traitement antihypertenseur conventionnel, à l'exception des IECA et des antagonistes de l'angiotensine II. Les investigateurs devaient titrer la médication de l'étude de manière adéquate, jusqu'à 100 mg par jour ; pendant la majeure partie du temps, 72 % des patients ont pris la dose quotidienne de 100 mg. D'autres antihypertenseurs (agents diurétiques, antagonistes calciques, alpha- et bêtabloquants, antihypertenseurs à action centrale) étaient autorisés en traitement complémentaire, en fonction des besoins dans les deux groupes. Les patients ont été suivis jusqu'à 4,6 ans (durée moyenne du suivi : 3,4 ans).

Le critère d'évaluation primaire de l'étude était un critère d'évaluation composite constitué d'un doublement des taux sériques de créatinine, d'une insuffisance rénale terminale (besoin de recourir à la dialyse ou à la transplantation) ou d'un décès.

Les résultats ont révélé que par rapport au placebo (359 événements), le traitement par losartan (327 événements) donnait lieu à une réduction du risque de 16,1 % (p = 0,022) chez le nombre de patients atteignant le critère d'évaluation primaire composite. Pour les composantes individuelles et combinées suivantes du critère d'évaluation primaire, les résultats ont montré une réduction significative du risque dans le groupe traité par losartan : 25,3 % de réduction du risque pour le doublement de la créatinine sérique (p = 0,006) ; 28,6 % de réduction du risque

pour l'insuffisance rénale terminale (p = 0,002) ; 19,9 % de réduction du risque pour l'insuffisance rénale terminale ou le décès (p = 0,009) ; 21,0 % de réduction du risque pour le doublement de la créatinine sérique ou l'insuffisance rénale terminale (p = 0,01).

Le taux de mortalité toutes causes confondues n'était pas significativement différent entre les deux groupes de traitement.
Lors de cette étude, le losartan était généralement bien toléré, comme le révèle le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables, qui était comparable à celui observé dans le groupe placebo.

Étude HEAAL
L'étude HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) était une étude clinique contrôlée, réalisée au niveau mondial chez 3834 patients âgés de 18 à 98 ans atteints d'insuffisance cardiaque (classe II-IV de la NYHA) et intolérants aux IECA. Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan une fois par jour ou 150 mg de losartan en complément du traitement antihypertenseur conventionnel, à l'exception des IECA.

Les patients ont été suivis pendant plus de 4 ans (moyenne de 4,7 ans). Le critère d'évaluation primaire de l'étude était un critère composite constitué du décès de toutes causes confondues ou de l'hospitalisation pour défaillance cardiaque.

Les résultats ont montré que, par rapport au traitement par 50 mg de losartan (889 événements), le traitement par 150 mg de losartan (828 événements) a entraîné une réduction du risque de 10,1 % (p=0,027 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,82-0,99) sur le nombre de patients atteignant le critère d'évaluation primaire composite. Ce résultat était principalement dû à une réduction de l'incidence des hospitalisations pour défaillance cardiaque. Le traitement par 150 mg de losartan a réduit le risque d'hospitalisation pour défaillance cardiaque de 13,5 % par rapport au traitement par 50 mg de losartan (p=0,025 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,76-0,98). L'incidence des décès de toutes causes confondues n'était pas significativement différente d'un groupe de traitement à l'autre. L'insuffisance rénale, l'hypotension et l'hyperkaliémie étaient plus fréquentes dans le groupe sous 150 mg que dans le groupe sous 50 mg, mais ces effets indésirables n'ont pas entraîné un nombre significativement plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe sous 150 mg.

Études ELITE-I et ELITE-II
Dans l'étude ELITE, réalisée durant une période de 48 semaines chez 722 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe NYHA II-IV), on n'a observé aucune différence entre les patients traités par losartan et ceux traités par captopril concernant le critère d'évaluation primaire d'une modification à long terme de la fonction rénale. Les observations de l'étude ELITE I (c.-à-d. que par rapport au captopril, le losartan réduisait le risque de mortalité) n'ont pas été confirmées par l'étude ultérieure ELITE II, décrite ci-dessous.

Dans l'étude ELITE II, on a comparé le traitement par 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) avec le traitement par 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 d'évaluation primaire de cette étude prospective était la mortalité toutes causes confondues.

Lors de cette étude, 3152 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe NYHA II-IV) ont été suivis pendant presque deux ans (durée médiane du suivi : 1,5 an), afin de déterminer si l'efficacité du losartan était supérieure à celle du captopril pour réduire la mortalité toutes causes

confondues. Le critère d'évaluation primaire ne présentait aucune différence statistiquement significative entre le losartan et le captopril concernant la réduction de la mortalité toutes causes confondues.

Lors de ces deux études cliniques comparatives (non contrôlées par placebo) réalisées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, la tolérance du losartan était supérieure à celle du captopril, mesurée sur la base d'un taux significativement plus faible d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables et d'une fréquence significativement plus faible de la toux.

On a observé une mortalité accrue dans l'étude ELITE II, dans le petit sous-groupe (22 % de tous les patients souffrant d'insuffisance cardiaque) prenant initialement des bêta-bloquants.

Population pédiatrique
Hypertension pédiatrique
L'effet antihypertenseur du losartan a été établi dans une étude clinique incluant 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, ayant un poids corporel > 20 kg et un taux de filtration glomérulaire > 30 ml/ min/ 1,73 m^2. Les patients dont le poids était > 20 kg et < 50 kg recevaient 2,5, 25 ou 50 mg de losartan par jour et les patients pesant > 50 kg recevaient 5, 50 ou 100 mg de losartan par jour. À la fin des trois semaines, l'administration de losartan une fois par jour abaissait la tension artérielle à la vallée de manière dose-dépendante.

De manière générale, on notait un effet dose-réponse. La relation dose-réponse devenait très évidente dans le groupe recevant la dose faible par rapport au groupe recevant la dose moyenne (période I : -6,2 mm Hg vs –11,65 mm Hg), mais elle était atténuée lorsqu'on comparait le groupe recevant la dose moyenne par rapport au groupe recevant la dose élevée (période I : -11,65 mm Hg vs –12,21 mm Hg). Les doses les plus faibles qui ont été étudiées, à savoir 2,5 mg et 5 mg, correspondant à une dose quotidienne moyenne de 0,07 mg/kg, n'ont pas été associées à une efficacité antihypertensive constante.

Ces résultats ont été confirmés durant la période II de l'étude, lors de laquelle les patients ont été randomisés pour poursuivre le losartan ou un placebo, après trois semaines de traitement. La différence d'élévation tensionnelle par rapport au placebo était la plus importante dans le groupe recevant la dose moyenne (6,70 mm Hg pour la dose moyenne vs 5,38 mm Hg pour la dose élevée). L'élévation de la tension artérielle diastolique à la vallée était la même chez les patients traités par placebo et chez ceux continuant le losartan à la dose la plus faible dans chaque groupe, ce qui suggère à nouveau que la dose la plus faible dans chaque groupe n'avait pas d'effet antihypertenseur significatif.

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

L'effet du losartan sur la protéinurie a été évalué chez des enfants hypertendus (N=60) et normotendus (N=246) atteints de protéinurie, lors d'une étude clinique de 12 semaines, contrôlée contre placebo et contre substance active (amlodipine). La protéinurie était définie par un rapport protéines/créatinine urinaires ≥ 0,3. Les patients hypertendus (âgés de 6 à 18 ans) ont été randomisés pour recevoir soit du losartan (n=30), soit de l'amlodipine (n=30). Les patients normotendus (âgés de 1 à 18 ans) ont été randomisés pour recevoir soit du losartan (n=122), soit un placebo (n=124). Le losartan a été administré à des doses de 0,7 mg/kg à 1,4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 100 mg par jour). L'amlodipine a été administrée à des doses de 0,05 mg/kg à 0,2 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 5 mg par jour).

Globalement, après 12 semaines de traitement, les patients sous losartan présentaient une réduction statistiquement significative, à savoir de 36 %, de la protéinurie par rapport à l'inclusion, contre une augmentation de 1 % dans le groupe placebo/amlodipine (p≤0,001). Par rapport à l'inclusion, les patients hypertendus sous losartan ont présenté une diminution de la protéinurie de -41,5 % (IC à 95 % : -29,9;-51,1) contre une augmentation de +2,4 % (IC à 95 % : -22,2 ; 14,1) dans le groupe amlodipine. La baisse de la pression artérielle tant systolique que 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 faible 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 constatée entre la diminution de la protéinurie et celle de la pression artérielle. Cependant, il se peut que la baisse de la pression artérielle ait été en partie responsable de la diminution de la protéinurie dans le groupe traité par losartan.

Les effets à long terme du losartan chez les enfants atteints de protéinurie ont été étudiés pendant une période allant jusqu'à 3 ans, dans une phase d'extension de sécurité en ouvert de la même étude, à laquelle tous les patients ayant suivi jusqu'au bout les 12 semaines de l'étude de référence ont été invités à participer. Au total, 268 patients ont intégré la phase d'extension en ouvert et ont été re-randomisés pour recevoir soit le losartan (N=134), soit l'énalapril (N=134) et 109 patients ont atteint un suivi ≥ 3 ans (fin prédéfinie à > 100 patients atteignant 3 années de suivi dans la période d'extension). Les fourchettes des doses de losartan et d'énalapril, laissées à la discrétion de l'investigateur, étaient respectivement de 0,30 à 4,42 mg/kg/jour et de 0,02 à 1,13 mg/kg/jour. Les doses journalières maximales de 50 mg pour un poids corporel < 50 kg et de 100 mg pour un poids corporel > 50 kg n'ont pas été dépassées chez la majorité des patients pendant la phase d'extension de l'étude.

En résumé, les résultats de l'extension de sécurité montrent que le losartan était bien toléré et qu'il entraînait des diminutions prolongées de la protéinurie, sans modification sensible du débit de filtration glomérulaire (DFG) sur 3 ans. Pour les patients normotendus (n=205), l'énalapril a eu un effet numériquement supérieur au losartan sur la protéinurie (-33,0 % (IC à 95 % : -47,2 ;-15,0) vs -16,6 % (IC à 95 % : -34,9 ; 6,8)) et sur le DFG (9,4 (IC à 95 % : 0,4 ; 18,4) vs -4,0 (IC à 95 % : -13,1 ; 5,0) ml/min/1,73m²)). Pour les patients hypertendus (n=49), le losartan a eu un effet numériquement supérieur sur la protéinurie (-44,5 % (IC à 95 % : -64,8 ; -12,4) vs -39,5 % (IC à 95 % : -62,5 ; -2,2)) et sur le DFG (18,9 (IC à 95 % : 5,2 ; 32,5) vs -13,4 (IC à 95 % : -27,3 ; 0,6)) ml/min/1,73m².

Un essai clinique ouvert de recherche de doses a été réalisé pour évaluer la sécurité et l'efficacité du losartan chez des patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 mois à 6 ans. Au total, 101 patients ont été randomisés pour recevoir l'une des trois doses initiales différentes de losartan en ouvert : une dose faible de 0,1 mg/kg/jour (N=33), une dose moyenne de 0,3 mg/kg/jour (N=34) ou une dose élevée de 0,7 mg/kg/jour (N=34). Parmi les participants, 27 étaient des nourrissons, définis comme des enfants âgés de 6 mois à 23 mois. La dose du médicament à l'étude était augmentée au niveau supérieur aux Semaines 3, 6 et 9 chez les patients qui n'avaient pas atteint les valeurs tensionnelles cibles et qui ne recevaient pas encore la dose maximale (1,4 mg/kg/jour, sans excéder 100 mg/jour) de losartan.

Sur les 99 patients traités par le médicament à l'étude, 90 (90,9 %) ont intégré l'étude d'extension, avec des visites de suivi tous les 3 mois. La durée moyenne du traitement a été de 264 jours.

En résumé, les baisses tensionnelles moyennes par rapport à l'inclusion ont été similaires dans tous les groupes de traitement (la diminution de la PAS entre l'inclusion et la Semaine 3 a été de -7,3, -7,6 et -6,7 mmHg pour le groupe sous dose faible, moyenne et élevée, respectivement ; la diminution de la PAD entre l'inclusion et la Semaine 3 a été de -8,2, -5,1 et -6,7 mmHg pour le groupe sous dose faible, moyenne et élevée, respectivement) ; néanmoins, il n'y a pas eu d'effet dose-dépendant statistiquement significatif sur la PAS et la PAD.

Après 12 semaines de traitement, le losartan, administré à des doses allant jusqu'à 1,4 mg/kg, a été généralement bien toléré chez les enfants hypertendus âgés de 6 mois à 6 ans. Le profil de sécurité global est apparu comparable entre les différents groupes de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage donnant lieu à la formation d'un métabolite acide carboxylique actif et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33 %. Les concentrations maximales moyennes de losartan et de son métabolite actif sont atteintes en 1 heure et en 3-4 heures, respectivement.

Distribution
Le taux de liaison aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) est ≥ 99 %, tant pour le losartan que pour son métabolite actif. Le volume de distribution du losartan est de 34 litres.

Biotransformation
Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie intraveineuse ou orale sont transformés en son métabolite actif. Après administration orale et intraveineuse de losartan potassique marqué au ^{14}C, la radioactivité plasmatique circulante est principalement attribuée au losartan et à son métabolite actif. On a observé une transformation minime du losartan en son métabolite actif chez environ un pour cent des individus étudiés.

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

Élimination
La clairance plasmatique du losartan et de son métabolite actif est de l'ordre de 600 ml/min et 50 ml/min, respectivement. La clairance rénale du losartan et de son métabolite actif est de l'ordre de 74 ml/min et 26 ml/min, respectivement. Lorsqu'on administre le losartan par voie orale, environ 4 % de la dose s'éliminent par voie urinaire sous une forme inchangée, et environ 6 % de la dose s'éliminent par voie urinaire sous la forme d'un métabolite actif. Les pharmacocinétiques du losartan et de son métabolite actif sont linéaires en cas de doses orales de losartan potassique allant jusqu'à 200 mg.

Après administration orale, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif diminuent de manière polyexponentielle, avec des demi-vies terminales respectivement d'environ 2 heures et 6 à 9 heures. Lors d'une administration quotidienne unique de 100 mg, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de manière significative dans le plasma.

Tant l'excrétion biliaire que l'excrétion urinaire contribuent à l'élimination du losartan et de ses métabolites. Après une administration orale/intraveineuse de losartan marqué au ^{14}C chez

l'homme, on retrouve environ 35 % / 43 % de la radioactivité dans l'urine et 58 % / 50 % dans les fèces.

Caractéristiques des patients
Chez les patients âgés hypertendus, les concentrations plasmatiques de losartan et de son métabolite actif ne sont pas significativement différentes par rapport aux jeunes patients hypertendus.

Chez des femmes hypertendues, les taux plasmatiques de losartan étaient jusqu'à deux fois plus élevés que chez des patients hypertendus de sexe masculin, tandis que les taux plasmatiques du métabolite actif ne différaient pas entre les hommes et les femmes.

Après une administration orale chez des patients ayant une cirrhose hépatique alcoolique légère à modérée, les taux plasmatiques du losartan et de son métabolite actif étaient respectivement 5 fois et 1,7 fois plus élevés que ceux observés chez de jeunes volontaires de sexe masculin (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les concentrations plasmatiques de losartan ne se modifiaient pas chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/minute. Par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, l'ASC du losartan est environ deux fois plus importante chez les patients hémodialysés.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ne se modifient pas chez les patients ayant une insuffisance rénale ou chez les patients hémodialysés.

Ni le losartan ni le métabolite actif ne peuvent s'éliminer par hémodialyse.

Pharmacocinétique chez les patients pédiatriques
La pharmacocinétique du losartan a été étudiée chez 50 patients pédiatriques hypertendus âgés de > 1 mois à < 16 ans, après une administration orale quotidienne unique d'environ 0,54 à 0,77 mg/kg de losartan (doses moyennes).
Les résultats ont montré que le métabolite actif est formé à partir du losartan dans tous les groupes d'âge. Les résultats ont montré des paramètres pharmacocinétiques à peu près similaires pour le losartan après une administration orale à des nourrissons et des bébés, des enfants en âge préscolaire, des enfants en âge scolaire et des adolescents. Les paramètres pharmacocinétiques pour le métabolite différaient davantage entre les groupes d'âge. Lorsqu'on comparait des enfants en âge préscolaire et des adolescents, ces différences devenaient statistiquement significatives. L'exposition chez les nourrissons/ bébés était comparativement élevée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Au cours d'études de toxicité en administration répétée, l'administration de losartan induisait une réduction des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une élévation des taux sériques d'azote uréique et des élévations occasionnelles des taux sériques de créatinine, une diminution du poids du cœur (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des membranes muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Comme avec les autres substances exerçant un effet direct sur le système

rénine-angiotensine, on a constaté que le losartan induit des effets indésirables sur le dernier stade du développement fœtal, entraînant décès et malformations du fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Losartan Viatris 25 mg, 50 mg, 100 mg comprimés pelliculés
Noyau :
Lactose monohydraté
Amidon de maïs prégélatinisé
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Dioxyde de titane E 171

Losartan Viatris 12,5 mg comprimés pelliculés
Noyau :
Lactose monohydraté
Amidon de maïs prégélatinisé
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Dioxyde de titane E 171
Bleu brillant FCF E 133 - laque d'aluminium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Plaquettes en aluminium-PVC/PE/PVDC :
5 ans

Flacons HDPE :
2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium-PVC/PE/PVDC :
Boîtes de 7, 10, 14, 20, 21, 28, 28 (emballage calendrier), 30, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (emballage calendrier), 100, 210, 250, 280, 500 comprimés

Flacons HDPE :
Boîtes de 100 & 250 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Viatris GX
Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Losartan Viatris 12,5 mg comprimés pelliculés (plaquette) : BE316206
Losartan Viatris 12,5 mg comprimés pelliculés (HDPE flacon) : BE386023
Losartan Viatris 25 mg comprimés pelliculés (plaquette) : BE316215
Losartan Viatris 25 mg comprimés pelliculés (HDPE flacon) : BE386032
Losartan Viatris 50 mg comprimés pelliculés (plaquette) : BE316224
Losartan Viatris 50 mg comprimés pelliculés (HDPE flacon) : BE386041
Losartan Viatris 100 mg comprimés pelliculés (plaquette) : BE316233
Losartan Viatris 100 mg comprimés pelliculés (HDPE flacon) :BE386057

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

Date de première autorisation : 07 avril 2008
Date de dernier renouvellement : 06 juillet 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2025

Date d'approbation du texte: 03/2025