

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losartan Sandoz 50 mg comprimés pelliculés
Losartan Sandoz 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de losartan potassique.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 2,05 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de losartan potassique.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 3,42 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de 50 mg :

Comprimé pelliculé blanc, ovale, avec une barre de cassure sur les deux côtés et l'inscription « 3 » en relief sur un côté.

Le comprimé pelliculé peut être divisé en doses égales.

Comprimé pelliculé de 100 mg :

Comprimé pelliculé blanc, oblong, avec trois barres de cassure sur les deux côtés et l'inscription « 5 » en relief sur un côté.

Le comprimé pelliculé peut être divisé en quatre quarts de doses 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 (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).
 - Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (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 $\leq 40\%$ 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

Posologie

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.

Losartan peut être administré avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement avec des diurétiques (hydrochlorothiazide par exemple) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

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. Losartan Sandoz peut être administré avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha- ou bêtabloquants et antihypertenseurs d'action centrale par exemple - voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) 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 dose doit en général être augmentée progressivement à intervalles hebdomadaires (par ex. 12,5 mg par jour, 25 mg par jour, 50 mg par jour, 100 mg par jour, jusqu'à une dose maximale de 150 mg une fois par jour) si elle est tolérée par le patient.

Losartan Sandoz n'est pas disponible en Belgique en forme orale à 12,5 mg.

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 dose 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).

Population pédiatrique

6 mois à moins de 6 ans

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

6 ans à 18 ans

Pour les patients qui peuvent avaler les comprimés, la dose recommandée est de 25 mg une fois par jour chez les patients pesant 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 dose doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

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 ajustée jusqu'à un maximum de 100 mg une fois par jour. Des doses supérieures à 1,4 mg/kg (ou dépassant 100 mg) par jour n'ont pas été étudiées chez des patients pédiatriques.

Le losartan n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans, les données étant limitées dans ces groupes de patients.

Il n'est pas recommandé chez les enfants présentant une filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m², aucune donnée n'étant disponible (voir également rubrique 4.4).

Le losartan n'est pas non plus recommandé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique (voir également rubrique 4.4).

Utilisation chez les personnes âgées

Une dose 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.

Mode d'administration

Losartan Sandoz doit être avalé avec un verre d'eau.

Losartan Sandoz peut être administré avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1).
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante de losartan avec des produits contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

Hypotension et déséquilibres hydro-électrolytiques

Une hypotension symptomatique peut survenir, particulièrement après la première dose et après une augmentation de la posologie, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, due(s) à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration de 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 losartan que dans le groupe recevant le placebo (voir rubrique 4.8). Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront donc être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/m. Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

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

Utilisation chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale

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

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

L'utilisation concomitante du losartan et des IEC est connue pour détériorer la fonction rénale. Cette association ne doit donc pas être utilisée (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. Les comprimés de losartan ne devront donc pas être utilisés.

Cardiopathie ischémique et maladie vasculaire cérébrale

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

Insuffisance cardiaque

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

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

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie ischémique obstructive

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

Mise en garde spéciale concernant les excipients

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 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.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des données indiquent que l'utilisation concomitante d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Un double blocage du SRAA par l'utilisation en association d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est dès lors pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement sous forme de double blocage est jugé absolument nécessaire, ce traitement ne doit avoir lieu que sous la supervision de spécialistes et sous réserve d'une surveillance étroite, avec des contrôles fréquents de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Les IEC et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez des patients atteints de néphropathie diabétique.

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.

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, triamtèrene, 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.

Des données issues d'études cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation en association d'IEC, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels qu'une hypotension,

une hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë), par comparaison avec l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont contre-indiqués pendant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

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

En cas d'exposition aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveaux-nés de mère traitée par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Compte tenu de l'absence de données concernant l'utilisation du Losartan Sandoz au cours de l'allaitement, le Losartan Sandoz ne doit pas être utilisé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements dont les profils de sécurité au cours de l'allaitement ont été mieux établis, en particulier chez les nouveau-nés et les prématurés.

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:

- Dans une étude clinique contrôlée portant sur plus de 3000 patients adultes âgés de 18 ans et plus pour l'hypertension essentielle.

- Dans une étude clinique contrôlée portant sur 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans.
- Dans une étude clinique contrôlée portant sur plus de 9000 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans présentant une hypertrophie ventriculaire (voir étude LIFE, rubrique 5.1).
- Dans des études cliniques contrôlées portant sur plus de 7700 patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (voir études ELITE I, ELITE II et HEAAL, rubrique 5.1).
- Dans une étude clinique contrôlée portant sur plus de 1500 patients diabétiques de type 2 âgés de 31 ans et plus atteints de protéinurie (voir étude RENAAL, rubrique 5.1).

Dans ces études cliniques, l'effet indésirable le plus fréquent a été des étourdissements.

La fréquence des effets indésirables repris ci-dessous est définie en utilisant la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rares ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Fréquence des réactions indésirables identifiées à partir d'études cliniques contre placebo et de l'expérience post-commercialisation

Réaction indésirable	Fréquence de la réaction indésirable par indication				Autres
	Hypertension	Patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque chronique	Hypertension et diabète de type 2 avec néphropathie	
Affections hématologiques et du système lymphatique					
anémie			fréquent		fréquence indéterminée
thrombocytopénie					fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire					
réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques, angio-œdème ¹ et vascularite ²					rare
Affections psychiatriques					
dépression					fréquence indéterminée
Affections du système nerveux					
étourdissements	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	
somnolence	peu fréquent				
céphalées	peu fréquent		peu fréquent		
troubles du sommeil	peu fréquent				
paresthésie			rare		

migraine					fréquence indéterminée
dysgueusie					fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
vertige	fréquent	fréquent			
acouphènes					fréquence indéterminée
Affections cardiaques					
palpitations	peu fréquent				
angine de poitrine	peu fréquent				
syncope			rare		
fibrillation auriculaire			rare		
accident vasculaire cérébral			rare		
Affections vasculaires					
hypotension (orthostatique) (y compris effets orthostatiques liés à la dose) ³	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	peu fréquent				
diarrhée			peu fréquent		fréquence indéterminée
nausées			peu fréquent		
vomissements			peu fréquent		
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
éruption cutanée	peu fréquent		peu fréquent		fréquence indéterminée
photosensibilité					fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
myalgie					fréquence indéterminée
arthralgies					fréquence indéterminée
rhabdomyolyse					fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires					
altération rénale			fréquent		
insuffisance rénale			fréquent		
Affections des organes de reproduction et du sein					
dysfonction érectile / impuissance					fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
asthénie	peu fréquent	fréquent	peu fréquent	fréquent	
fatigue	peu fréquent	fréquent	peu fréquent	fréquent	
œdème	peu fréquent				
malaise					fréquence indéterminée
Investigations					
hyperkaliémie	fréquent		peu fréquent ⁴	fréquent ⁵	
augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) ⁶	rare				
augmentation de l'urée sanguine, de la créatinine sérique et du potassium sérique			fréquent		

hyponatrémie					fréquence indéterminée
hypoglycémie				fréquent	

¹ Comportant un 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, on avait précédemment rapporté un œdème angio-neurotique en relation avec l'administration d'autres médicaments, notamment des IEC

² Comportant un purpura de Henoch-Schönlein

³ En particulier chez les patients avec déplétion intravasculaire, par ex. les patients avec insuffisance cardiaque sévère ou sous traitement par diurétiques à forte dose

⁴ Fréquente chez les patients qui recevaient 150 mg de losartan au lieu de 50 mg

⁵ Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 avec néphropathie, 9,9% des patients traités par comprimés de losartan et 3,4% des patients traités par placebo ont développé une hyperkaliémie > 5,5 mmol/l

⁶ Qui a habituellement disparu à l'arrêt du traitement

Les réactions indésirables additionnelles suivantes se sont produites plus souvent chez les patients recevant du losartan que chez ceux recevant un placebo (fréquences inconnues): dorsalgie, infection urinaire et symptômes pseudo-grippaux.

Affections du rein et des voies urinaires:

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

Population pédiatrique

Le profil des réactions indésirables chez les patients pédiatriques semble similaire à celui observé chez les patients adultes. Les données relatives à la population pédiatrique sont limitées.

Déclaration d'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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes d'une intoxication

On ne dispose que de données limitées concernant le surdosage chez l'être humain. Les manifestations de surdosage les plus probables seraient de l'hypotension et de la tachycardie. Une bradycardie pourrait se produire du fait de la stimulation parasympathique (vagale).

Traitement de l'intoxication

Si une hypotension symptomatique se produit, il faut instituer un traitement de soutien.

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

Classe pharmacothérapeutique: agents agissant sur le système rénine angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, non associés
Code ATC : C09CA01

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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 rénineangiotensine 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

La Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist losartan) étude RENAAL était une étude clinique contrôlée internationale menée chez 1513 patients diabétiques de type 2 présentant une protéinurie avec ou sans hypertension. 751 patients ont été traités par le losartan.

L'objectif de l'étude était de démontrer l'effet néphroprotecteur du losartan au-delà des bénéfices du contrôle tensionnel seul.

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

Les investigateurs devaient augmenter la posologie du médicament étudié à 100 mg par jour si besoin ; 72 % des patients ont pris la dose de 100 mg par jour pendant la plus grande partie de l'étude. D'autres

antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha- et bêtabloquants ainsi qu'antihypertenseurs d'action centrale) étaient autorisés dans les deux groupes en traitement d'appoint selon les besoins. Les patients ont été suivis pendant des périodes allant jusqu'à 4,6 ans (3,4 ans en moyenne). Le critère principal de l'étude était un critère composite comprenant le doublement de la créatininémie, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (nécessité de dialyse ou de transplantation) ou le décès.

Les résultats ont montré une réduction du risque de 16,1 % ($p = 0,022$) avec le losartan (327 événements) par rapport au placebo (359 événements) pour le nombre de patients atteignant le critère composite principal. Pour les composants individuels et combinés du critère principal énumérés ci-dessous, les résultats ont montré une réduction significative du risque dans le groupe traité par le losartan : réduction du risque de 25,3 % pour le doublement de la créatinémie ($p = 0,006$), de 28,6 % pour l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale ($p = 0,002$), de 19,9 % pour l'insuffisance rénale terminale ou le décès ($p = 0,009$), de 21,0 % pour le doublement de la créatininémie ou l'insuffisance rénale terminale ($p = 0,01$).

L'incidence de mortalité toute cause n'a pas été significativement différente entre les deux groupes. Dans cette étude, le losartan a été généralement bien toléré, le nombre d'arrêts de traitement pour événements indésirables étant comparable entre les deux groupes.

Etude HEAAL

L'étude HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) était une étude clinique contrôlée menée dans le monde entier chez 3834 patients âgés de 18 à 98 ans atteints d'insuffisance cardiaque (classe II-IV de la NYHA), qui ne toléraient pas un traitement par IEC. Les patients ont été randomisés à recevoir 50 mg de losartan une fois par jour ou 150 mg de losartan, sur un arrière-plan de traitement conventionnel à l'exclusion d'IEC.

Les patients ont été suivis pendant plus de 4 ans (médiane: 4,7 ans). Le critère d'évaluation principal de l'étude était un critère composite associant les décès de toutes causes ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Les résultats ont montré que, comparé au traitement avec 50 mg de losartan (889 événements), le traitement avec 150 mg de losartan (828 événements) se traduisait par une réduction du risque de 10,1% ($p = 0,027$; IC à 95%: 0,82-0,99) du nombre de patients atteignant le critère d'évaluation principal composite. Cela était principalement attribuable à une réduction de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le traitement avec 150 mg de losartan a réduit le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 13,5% par rapport à 50 mg de losartan ($p=0,025$; intervalle de confiance à 95%: 0,76-0,98). Le taux de mortalité de toutes causes n'a pas été significativement différent entre les groupes de traitement. L'insuffisance rénale, l'hypotension et l'hyperkaliémie ont été plus fréquentes dans le groupe 150 mg que dans le groupe 50 mg, mais ces effets indésirables n'ont pas induit significativement plus d'arrêts de traitement dans le groupe 150 mg.

Études ELITE I et ELITE II

Dans l'étude ELITE, menée pendant 48 semaines chez 722 patients présentant une insuffisance cardiaque (classes II-IV de la NYHA), on n'a pas observé de différence entre les patients traités par losartan et ceux traités par captopril en ce qui concerne le critère d'évaluation principal, une modification à long terme de la fonction rénale. L'observation dans l'étude ELITE I du fait que, comparé au captopril, le losartan réduisait le risque de mortalité, n'a pas été confirmée dans l'étude ELITE II ultérieure, qui est décrite ci-dessous.

Dans l'étude ELITE II, 50 mg de losartan une fois par jour (dose initiale de 12,5 mg, augmentée à 25 mg puis à 50 mg une fois par jour) a été comparé à 50 mg de captopril trois fois par jour (dose initiale de 12,5

mg, augmentée à 25 mg puis à 50 mg trois fois par jour). Le critère principal de cette étude prospective était la mortalité toute cause.

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

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

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Deux grandes études contrôlées randomisées (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ont étudié l'utilisation d'une association d'un IEC et d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étude ONTARGET a été conduite chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type 2 accompagné de signes d'atteinte d'organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas montré d'effet bénéfique significatif sur les issues rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, par contre on a observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, de lésion rénale aiguë et/ou d'hypotension par comparaison avec la monothérapie. En raison de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats s'appliquent aussi à d'autres IEC et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés en concomitance chez des patients atteints d'une néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) était conçue pour évaluer le bénéfice de l'addition d'aliskiren à un traitement conventionnel comprenant un IEC ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, d'une maladie cardiovasculaire, ou des deux. L'étude a été terminée prématurément à cause d'une augmentation du risque d'issues défavorables. Les décès cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux ont tous deux été numériquement plus fréquents dans le groupe recevant de l'aliskiren que dans le groupe recevant le placebo, et les événements indésirables ainsi que les événements indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et dysfonction rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant de l'aliskiren que dans le groupe recevant le placebo.

Population pédiatrique

Hypertension en pédiatrie

L'effet antihypertenseur de 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 pendant l'enfance 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 du losartan chez les enfants présentant une protéinurie ont été étudiés pendant une période allant jusqu'à 3 ans dans la phase d'extension ouverte de sécurité de la même étude, à laquelle ont été invités à participer tous les patients terminant l'étude de base de 12 semaines. Au total, 268 patients

sont entrés dans la phase d'extension ouverte et ont été re-randomisés au losartan (N = 134) ou à l'énalapril (N = 134); 109 patients ont été suivis pendant ≥ 3 ans (moment de fin préspecifié de ≥ 100 patients terminant 3 ans de suivi dans la période d'extension). Les fourchettes de doses du losartan et de l'énalapril, administrées à la discrétion de l'investigateur, ont été respectivement de 0,30 à 4,42 mg/kg/jour et 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 > 50 kg n'ont pas été dépassées pour la plupart des patients pendant la phase d'extension de l'étude.

En résumé, les résultats de l'extension de sécurité montrent que le losartan a été bien toléré et a induit des diminutions soutenues de la protéinurie, sans modification appréciable de la vitesse de filtration glomérulaire (GFR) sur 3 ans. Pour les patients normotendus (N = 205), l'énalapril a eu un effet numériquement plus important que le losartan sur la protéinurie (-33,0% [IC à 95%: -47,2 à -15,0] contre -16,6% [IC à 95%: -34,9 à 6,8]) et sur la GFR (9,4 [IC à 95%: 0,4 à 18,4] contre -4,0 [IC à 95%: -13,1 à 5,0] ml/min/1,73 m²). Pour les patients hypertendus (n=49), le losartan a eu un effet numériquement plus important sur la protéinurie (-44,5% [IC à 95%: -64,8 à -12,4] contre -39,5% [IC à 95%: -62,5 à -2,2]) et sur la GFR (18,9 [IC à 95%: 5,2 à 32,5] contre -13,4 [IC à 95%: -27,3 à 0,6] ml/min/1,73 m²).

Une étude clinique de recherche de dose, menée en ouvert, a été réalisée pour évaluer la sécurité et l'efficacité du losartan chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 6 ans atteints d'hypertension. En tout, 101 patients ont été randomisés pour recevoir l'une des trois différentes doses initiales de losartan en ouvert ; une faible dose 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 eux, 27 étaient des nourrissons, définis comme des enfants âgés entre 6 et 23 mois. Le médicament de l'étude a été titré au niveau de dose supérieur au cours des Semaines 3, 6 et 9 chez les patients qui n'avaient pas atteint le niveau de la pression artérielle visé et qui ne recevaient pas la dose maximale (1,4 mg/kg/jour, ne dépassant pas 100 mg/jour) de losartan. Parmi les 99 patients traités par le médicament de l'étude, 90 (90,9 %) patients ont poursuivi l'étude d'extension, avec des visites de suivi tous les 3 mois. La durée moyenne du traitement était de 264 jours. En résumé, la diminution moyenne de la pression artérielle par rapport à la valeur initiale était similaire à travers tous les groupes de traitement (l'écart entre la valeur initiale et la valeur à la Semaine 3 de la PAS était de -7,3, -7,6 et -6,7 mmHg respectivement pour les groupes à faible dose, dose moyenne et dose élevée ; la diminution de la PAD entre la visite initiale et la Semaine 3 était de -8,2, -5,1 et -6,7 mmHg respectivement pour les groupes à faible dose, dose moyenne et dose élevée). Cependant, il n'y a eu aucun effet statistiquement significatif de réponse dose-dépendante de la PAS et de la PAD. A des doses aussi élevées que 1,4 mg/kg, le losartan a généralement été bien toléré chez les enfants hypertendus entre 6 mois et 6 ans, après 12 semaines de traitement. Le profil de sécurité global s'est avéré 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, 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.

Biotransformation

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 un pour cent 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 pharmacocinétique du losartan après administration orale ont été à peu près comparables chez les nourrissons et les enfants en bas âge, les enfants d'âge préscolaire, les enfants d'âge scolaire et les adolescents. La différence des paramètres pharmacocinétiques du métabolite a été plus grande entre les groupes d'âge étudiés. La différence devient cliniquement significative lorsque l'on compare les enfants d'âge préscolaire et les adolescents. L'exposition du groupe des nourrissons/enfants en bas âge était comparativement élevée.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés de 50 et 100 mg :

Cœur du comprimé :

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium

Povidone K 25

Silice colloïdale anhydre

Glycolate d'amidon sodique (Type A)

Pelliculage :

Lactose (sous forme de monohydrate)

Hypromellose

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol 4000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Comprimés pelliculés de 50 mg et 100 mg :

Durée de conservation après première ouverture :

Flacon en PEHD : 6 mois

Conditions de conservation après première ouverture du flacon :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Comprimés pelliculés de 50 et 100 mg :

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

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés de 50 mg et 100 mg

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans une plaquette en Alu/PVC/PVDC contenue dans une boîte en carton, ou conditionnés dans un flacon en PEHD fermé par un bouchon à vis en PP.

Plaquettes : 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés

Doses unitaires sous plaquettes: 10 x 5, 14 x 4 comprimés pelliculés

Flacons : 250 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE330461 (50 mg, plaquette)

BE330477 (50 mg, flacon)

BE330504 (100 mg, plaquette)

BE330513 (100 mg, flacon)

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

Date de première autorisation : 17/12/2008

Date de renouvellement de l'autorisation : 05/04/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2023