

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Losartan Teva 50 mg comprimés pelliculés
Losartan Teva 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de losartan potassium, correspondant à 45,8 mg de losartan.
Chaque comprimé contient 100 mg de losartan potassium, correspondant à 91,6 mg de losartan.

Excipients à effet notoire:

Dosage 50 mg: Chaque comprimé contient 9,0 mg de lactose monohydraté.

Dosage 100 mg: Chaque comprimé contient 18,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

50 mg : comprimés pelliculés blancs, ovales, légèrement convexes, portant la mention « 50 » gravée sur une face et avec une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

100 mg : comprimés pelliculés blancs, ovales, légèrement convexes, portant la mention « 100 » gravée sur une face et avec une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES 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'insuffisance 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, quand le traitement avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) n'est pas considéré approprié, dû à une incompatibilité, en *particulier*, la toux, ou une contre-indication. Les patients dont l'insuffisance cardiaque a été stabilisée avec un inhibiteur ECA, ne doivent pas passer au losartan. 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 Teva 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 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 hypoglycémiant couramment utilisés (par exemple sulfamides hypoglycémiant, 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 Teva n'est pas disponible sous forme orale de 12,5 mg ou 25 mg en Belgique. Cependant, le 50 mg peut être divisé en deux moitiés égales de 25 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 posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients hémodialysés.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

6 mois – 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 dans les rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

6 à 18 ans

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

Chez les patients de plus de 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans des cas exceptionnels, la posologie peut être adaptée jusqu'à une dose maximale de 100 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 1,4 mg/kg (ou supérieures à 100 mg) par jour n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent. Le losartan est déconseillé chez l'enfant de moins de 6 ans compte tenu de l'insuffisance de données dans cette tranche d'âge.

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

Le losartan ne doit également pas être utilisé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique (voir aussi rubrique 4.4).

Personnes âgées

Même s'il convient d'instaurer le traitement à la dose de 25 mg chez les patients de plus de 75 ans, il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la posologie chez les âgés.

Mode d'administration

Les comprimés Losartan Teva doivent être avalés avec un verre d'eau.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au losartan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Insuffisance hépatique sévère.

L'association de Losartan Teva 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 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

Hypotension et déséquilibres hydro-électrolytiques

Une hypotension symptomatique peut survenir, particulièrement après la première dose et après une augmentation de la posologie, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, due(s) à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration de losartan ou d'instaurer le traitement à une posologie plus faible (voir rubrique 4.2). Ceci s'applique aussi aux enfants 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, ou d'autres médicaments pouvant augmenter le potassium sérique (par exemple, les produits contenant du triméthoprime), ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique :

Les données pharmacocinétiques mettent en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques de 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 thérapeutique de l'administration de losartan chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et losartan ne doit donc pas être utilisé chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

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

Insuffisance rénale :

Des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, dues à l'inhibition du système rénine-angiotensine, ont été décrites (notamment 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 un dysfonctionnement de la fonction rénale préexistant).

Comme avec les autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatininémie ont été observées 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. Losartan doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique.

Utilisation chez les enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale

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

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

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

Transplantation rénale :

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

Hyperaldostéronisme primaire :

En général, les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent pas aux médicaments antihypertenseurs qui agissent en inhibant le système rénine-angiotensine.

L'administration du losartan n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Maladies coronariennes et maladies cérébrovasculaires :

Comme avec tout agent antihypertenseur, une réduction excessive de la tension artérielle chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire ischémique peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque :

En cas d'insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale, il existe, comme avec les autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë).

Il n'existe pas assez d'expérience clinique de l'administration de losartan chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale sévère concomitante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA) et chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des arythmies symptomatiques engageant le pronostic vital.

C'est pourquoi losartan doit être administré avec précaution à ce groupe de patients. L'association du losartan et d'un bêtabloquant doit être utilisée avec prudence (voir rubrique 5.1).

Sténose des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

Comme avec les autres vasodilatateurs, des précautions particulières s'imposent chez les patients qui présentent une sténose de la valve aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Grossesse

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).

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 doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Autres mises en garde et précautions d'emploi :

Comme cela est observé avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, losartan et les autres antagonistes de l'angiotensine sont apparemment moins efficaces pour faire baisser la tension artérielle chez les sujets de race noire, peut-être à cause de la prévalence plus élevée d'hypertension à rénine faible dans la population hypertendue de race noire.

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

D'autres agents antihypertenseurs peuvent majorer l'action hypotensive de losartan. L'utilisation concomitante d'autres substances induisant une hypotension comme effet indésirable (telles que les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène et l'amifostine) peut augmenter le risque d'hypotension.

Losartan est métabolisé essentiellement par le cytochrome P450 (CYP) 2C9 en son métabolite actif, l'acide carboxylique. 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 avec la rifampicine (un inducteur des enzymes métaboliques). La pertinence clinique de cet effet n'est pas connue. Aucune différence en terme d'exposition n'a été observée en cas d'administration concomitante avec la fluvastatine (un inhibiteur faible du CYP2C9).

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

Des augmentations réversibles des taux sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des cas très rares ont également été décrits avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de lithium et de losartan. Si cette association s'avère indispensable, le taux de lithium sérique doit être surveillé pendant le traitement concomitant.

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.

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).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Losartan ne doit pas être utilisé pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). Losartan est contre-indiqué pendant le 2ème et 3ème trimestre 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 (AIIIRAs) II au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe de médicaments. A moins que le traitement AIIIRA soit considéré comme essentiel, chez les patientes qui envisagent une grossesse, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

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

En cas d'exposition à losartan à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par losartan doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Étant donné qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de losartan pendant l'allaitement, le traitement par losartan est déconseillé et il est préférable d'opter pour d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, surtout si cela concerne un nouveau-né ou 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. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut savoir que la prise d'antihypertenseurs peut parfois provoquer des étourdissements ou une somnolence, en particulier au début du traitement ou lors d'une augmentation de la dose.

4.8 Effets indésirables

Le losartan a été évalué au cours des études cliniques suivantes :

- une étude clinique contrôlée réalisée chez > 3000 patients adultes âgés de 18 ans et plus et ayant une hypertension essentielle,
- une étude clinique contrôlée réalisée chez 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans
- une étude clinique contrôlée réalisée chez > 9000 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et ayant une hypertrophie du ventricule gauche (voir Etude LIFE, rubrique 5.1)
- une étude clinique contrôlée réalisée chez > 7700 patients adultes ayant une insuffisance cardiaque chronique (voir Etude ELITE-I, ELITE-II et Etude HEAAL, rubrique 5.1)
- une étude clinique contrôlée réalisée chez > 1500 patients ayant un diabète de type 2, âgés de 31 ans et plus et ayant une protéinurie (voir Etude RENAAL, rubrique 5.1)

Au cours de ces études cliniques, les étourdissements constituaient l'effet indésirable le plus fréquent.

La fréquence des effets indésirables présentés ci-dessous est définie selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ jusqu'à $\leq 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ jusqu'à $\leq 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. La fréquence des effets indésirables identifiés dans des études cliniques, contrôlées avec placebo, et expérience post-commercialisation

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par indication				Autres
	Hypertension	Patients souffrants de l'hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque	Hypertension et diabète de type 2 avec affection rénale	
Affections hématologiques et du système lymphatique					
anémie			fréquent		Fréquence indéterminée
thrombocytopénie					Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire					
Hypersensibilité, réactions anaphylactiques, angio-œdème*, et vascularite**					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				
angor	Peu fréquent				
Syncope			rare		
fibrillation auriculaire			rare		

accident vasculaire cérébral			rare		
Affections vasculaires					
hypotension (orthostatique), (y compris des effets orthostatiques dose-dépendants)	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
rash	Peu fréquent		Peu fréquent		Fréquence indéterminée
photosensibilité					Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
myalgies					Fréquence indéterminée
arthralgies					Fréquence indéterminée

rhabdomyolyse					Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires					
troubles de la fonction 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 †	Fréquent †	
Augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ^s	rare				
augmentation des concentrations d'urée dans le sang, augmentation des taux sériques de créatinine et de potassium			Fréquent		
hyponatrémie					Fréquence indéterminée
hypoglycémie				Fréquent	

* avec gonflement du larynx, de la glotte, du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue (entraînant une obstruction des voies aériennes); certains de ces patients avaient développé dans le passé un angio-œdème lié à l'administration d'autres médicaments, y compris des inhibiteurs ECA

** incluant purpura Henoch-Schönlein

|| Notamment chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque sévère ou de traitement par diurétiques à doses élevées)

† Fréquent chez les patients ayant reçu 150 mg de losartan au lieu de 50 mg de losartan.

‡ Au cours d'une étude clinique réalisée chez des patients ayant un diabète de type 2 et une néphropathie, 9,9 % des patients traités par Losartan Teva comprimés ont développé une hyperkaliémie > 5,5 mmol/l, contre 3,4 % des patients traités par le placebo.

§ Cet effet se résolvait généralement à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables ci-dessous ont été plus fréquents avec losartan qu'avec le placebo (fréquence indéterminée): dorsalgies, infections urinaires, et symptômes pseudo-grippaux.

Affections du rein et des voies urinaires

Des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, dues à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, ont été observées 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

Chez les patients pédiatriques, le profil d'effets indésirables semble similaire à celui des patients adultes. Les données sont limitées au sein de la population pédiatrique.

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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes d'un surdosage

Les données disponibles sont limitées concernant un surdosage chez l'être humain. Les signes les plus probables d'un surdosage sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait survenir suite à une stimulation parasympathique (vagale).

Traitement d'un surdosage

Dans le cas d'une hypotension symptomatique, un traitement de soutien approprié doit être instauré. La conduite à tenir dépend du moment de l'ingestion du médicament, de la nature 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, en surveillant ensuite étroitement les paramètres vitaux et en les corrigeant si nécessaire. Ni losartan, ni le métabolite actif peuvent être éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, non associés.

Code ATC : C09CA01

Mécanisme d'action

Losartan est un antagoniste synthétique des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale. L'angiotensine II, un vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine et un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus (par ex. muscle lisse vasculaire, glande surrénale, reins et cœur) et elle exerce de nombreuses actions biologiques importantes dont la vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération du muscle lisse.

Losartan inhibe sélectivement les récepteurs AT1. *In vitro* et *in vivo*, losartan et son métabolite pharmacologiquement actif l'acide carboxylique E-3174 bloquent tous les effets physiologiques de l'angiotensine II, quelle que soit la source ou la voie de synthèse.

Losartan n'a pas d'effet agoniste ou antagoniste sur les autres récepteurs hormonaux ou sur les canaux ioniques qui jouent un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. De plus, 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.

En cas d'administration de losartan, la suppression de l'effet rétroactif négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), avec pour résultat une élévation de l'angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l'action 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 de losartan, l'ARP et le taux d'angiotensine II reviennent aux valeurs initiales dans les trois jours.

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 de 10 à 40 fois plus efficace que le losartan.

Efficacité et sécurité cliniques

Etudes de l'hypertension

Dans les études cliniques contrôlées, losartan administré à raison d'une fois par jour à des patients présentant une hypertension essentielle légère à modérée a induit des réductions statistiquement significatives de la PA systolique et diastolique. La mesure de la pression artérielle 24 heures *versus* 5 à 6 heures après la prise a montré une diminution de la pression artérielle maintenue sur une période de 24 heures ; le rythme diurne naturel a été préservé. La baisse de la pression artérielle à la fin de l'intervalle entre deux prises a été de 70 % à 80 % de l'effet observé 5 à 6 heures après une prise.

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

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

Etude LIFE

L'étude *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE), une étude contrôlée, randomisée en triple aveugle, a été menée chez 9.193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans, présentant une hypertrophie ventriculaire gauche confirmée par ECG. Les patients ont été randomisés à losartan 50 mg ou à l'aténolol 50 mg, chacun en une prise par jour. Si l'objectif de PA (< 140/90 mmHg) n'était pas atteint, de 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. Si nécessaire, d'autres antihypertenseurs, à l'exception des inhibiteurs ECA, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêta-bloquants, ont été ajoutés si nécessaire au traitement pour atteindre l'objectif de pression artérielle.

La durée moyenne de suivi a été de 4,8 ans.

Le critère principal d'évaluation était un critère combiné comprenant la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, mesuré par la réduction de l'incidence combinée de décès cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde. La réponse hypertensive a été significative et comparable dans les deux groupes. Le traitement par losartan a induit une réduction du risque de 13 % ($p = 0,021$, intervalle de confiance à 95 % : 0,77-0,98) par rapport à l'aténolol pour le critère combiné principal. Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux. 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). Il n'a pas été observé de différences intergroupes significatives en termes de décès cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde.

Groupe ethnique

Dans l'étude LIFE, le risque de présenter le critère combiné principal, à savoir un effet cardiovasculaire (par exemple infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire) et plus particulièrement un accident vasculaire cérébral a été plus élevé chez les patients de race noire traités par losartan que chez ceux qui recevaient l'aténolol. Par conséquent, les résultats observés dans l'étude LIFE avec losartan par rapport à l'aténolol en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires ne s'appliquent pas aux patients de race noire hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche.

Etude RENAAL

L'étude "Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL)" était une étude clinique contrôlée internationale menée chez 1.513 patients diabétiques de type 2 présentant une protéinurie avec ou sans hypertension, au cours de laquelle 751 patients ont été traités par losartan.

L'objectif de l'étude était de démontrer l'effet néphroprotecteur de losartan potassium en plus des bénéfices du contrôle de la tension artérielle.

Des patients présentant une protéinurie et une créatininémie comprise entre 1,3 et 3 mg/dl ont été randomisés pour recevoir losartan 50 mg une fois par jour, avec augmentation de la dose si nécessaire, pour obtenir une réponse de la pression artérielle, ou le placebo, en complément d'un traitement antihypertenseur conventionnel excluant les inhibiteurs ECA et les antagonistes de l'angiotensine II. Les investigateurs devaient augmenter la posologie du médicament à l'étude 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 agents antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha-bloquants et bêta-bloquants et antihypertenseurs d'action centrale) étaient autorisés dans les deux groupes en traitement d'appoint selon les besoins. Les patients ont été suivis pendant des durées allant jusqu'à 4,6 ans (3,4 ans en moyenne).

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

Les résultats ont montré que losartan (327 événements), comparativement au placebo (359 événements), induisait une réduction du risque de 16,1 % ($p = 0,022$) du nombre de patients présentant un des événements du critère combiné principal. Il a également été observé une réduction du risque significative dans le groupe traité par losartan pour les composants individuels et combinés suivants du critère principal : réduction du risque de 25,3 % pour le doublement de la créatininémie ($p = 0,006$), de 28,6 % pour 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 ($p = 0,01$).

Le taux de mortalité toute cause n'a pas été significativement différent entre les deux groupes. Dans cette étude, losartan a été généralement bien toléré, le taux d'arrêts du traitement dus à des effets indésirables étant comparable à celui observé dans le groupe placebo.

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.

Etude ELITE-I et ELITE-II

Dans l'étude ELITE menée sur 48 semaines chez 722 patients avec une insuffisance cardiaque (NYHA classe II-IV), pas de différences n'ont été observées entre les patients traités avec losartan et ceux traités avec captopril concernant le critère principal du changement de la fonction rénale à long terme. L'observation de l'étude ELITE, que, comparé avec le captopril, losartan réduit le risque de mortalité, n'a pas été confirmée dans l'étude ELITE-II consécutive, comme décrite ci-dessous.

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

Dans cette étude, 3.152 patients avec une insuffisance cardiaque (NYHA classe II-IV) ont été suivis pendant presque deux ans (médiane : 1,5 ans) afin de déterminer si losartan est supérieur au captopril en ce qui concerne la réduction du taux de mortalité toute cause. Le critère principal n'a pas montré de différence significative entre losartan et captopril en ce qui concerne la réduction du taux de mortalité toute cause.

Dans le deux études cliniques contrôlées avec comparateur (non contrôlées avec placebo) chez des patients avec une insuffisance cardiaque, le profil de tolérance de losartan était supérieur à celui de captopril, mesuré sur base d'un degré d'arrêt de thérapie nettement inférieur dû aux effets indésirables et une fréquence nettement inférieure 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)

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.

Population pédiatrique

Hypertension en pédiatrie

L'effet antihypertenseur de Losartan Teva 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 rerandomisés 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 ouverte à dose étendue a été menée pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du losartan chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 6 ans souffrant d'hypertension. Au total, 101 patients ont été randomisés à l'un des trois différents dosages de départ de l'étude ouverte de losartan : une faible dose de 0,1 mg/kg/jour (n = 33), une dose moyenne de 0,3 mg/kg/jour (n = 34), ou une forte dose de 0,7 mg/kg/jour (n = 34). 27 de ces patients étaient des nourrissons, définis comme des enfants âgés de 6 mois à 23 mois. Cette étude a été étendue à la dose supérieure aux semaines 3, 6, et 9 chez les patients qui n'avaient pas atteint le niveau de la pression artérielle, sans nécessité d'utilisation de la dose maximale (1,4 mg/kg/jour, ne dépassant pas 100 mg/jour) du losartan.

Parmi 99 patients traités avec le médicament, 90 (90,9%) ont poursuivi l'étude de prolongation, avec des visites de suivi tous les 3 mois. La durée moyenne du traitement était de 264 jours.

En résumé, le niveau moyen de la diminution de la pression artérielle comparé à la valeur initiale était similaire dans tous les groupes traités (l'écart entre la valeur initiale et la valeur à la semaine 3 de la PAS était -7,3 ; -7,6 et -6,7 mmHg pour les groupes à dose faible, moyenne et élevée, respectivement ; la réduction du niveau de référence à la semaine 3 de la PAD était -8,2 ; -5,1 et de -6,7 mmHg pour les groupes à dose faible, moyenne et élevée, respectivement). Cependant, il n'y avait pas d'effet statistiquement significatif de réponse dose-dépendante de la PAS et de la PAD.

Losartan, 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, après 12 semaines de traitement. Le profil global de sécurité d'emploi apparaissait comparable entre les groupes de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, losartan est bien absorbé et il subit un métabolisme de premier passage, pour former un métabolite actif, l'acide carboxylique ainsi que 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 à 4 heures respectivement.

Distribution

Losartan et son métabolite actif se lient à plus de 99 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le volume de distribution de losartan est de 34 litres.

Biotransformation

Après administration par voie intraveineuse ou orale, 14 % environ de la dose de losartan est transformée en son métabolite actif. Après une administration orale et intraveineuse de losartan marqué au carbone 14, la radioactivité en circulation dans le plasma est attribuée principalement au losartan et à son métabolite actif.

Une très faible transformation du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ 1 % des patients étudiés. En plus du métabolite actif, des métabolites inactifs sont formés.

Élimination

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

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

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

Populations particulières

Chez les patients hypertendus âgés, les concentrations plasmatiques de losartan et de son métabolite actif ne diffèrent pas de façon significative de celles observées chez des patients hypertendus plus jeunes.

Chez des femmes hypertendues, les concentrations plasmatiques de losartan ont été jusqu'à deux fois plus élevées que chez les hommes, alors que celles du métabolite actif ont été comparables.

Chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques de losartan et de son métabolite actif ont été respectivement 5 et 1,7 fois plus élevées que chez des hommes jeunes volontaires (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

La concentration plasmatique du métabolite actif n'est pas modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous hémodialyse.

Ni 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 préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie générale, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études de toxicité à doses répétées, l'administration de losartan a induit une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une augmentation de l'azote uréique sérique et des élévations occasionnelles de la créatininémie, une diminution du poids du cœur (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Comme d'autres produits qui affectent directement le système rénine-angiotensine, losartan a induit des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, résultant en décès fœtal et malformations.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E 460a)
Amidon de maïs prégélatinisé
Stéarate de magnésium (E 572)

Pelliculage – white Opadry

Polyvinylalcool (partiellement hydrolysé)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes PVC/PVdC/Al ou plaquettes PVC/PE/PVdC/Al : À conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Plaquettes OPA/Alu/PVC/Al : Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 mg :

Présentations : 1, 14, 28, 30, 56, 90 et 98 comprimés pelliculés, conditionnement hospitalier de 280 (10 x 28) comprimés pelliculés en plaquettes PVC/PVdC/Al ou plaquettes PVC/PE/PVdC/Al ou plaquettes OPA/Alu/PVC/Al.

100 mg :

Présentations : 1, 14, 28, 30, 56, 90 et 98 comprimés pelliculés, conditionnement hospitalier de 280 (10 x 28) comprimés pelliculés en plaquettes opaques blanches PVC/PVdC/Al ou plaquettes opaques blanches PVC/PE/PVdC/Al ou plaquette OPA/Alu/PVC/Al.

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 MARCHÉ

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Losartan Teva 50 mg comprimés pelliculés

Plaquette PVC/PVdC/Al ou plaquette PVC/PE/PVdC/Al : BE314465

Plaquette OPA/Alu/PVC/Al : BE314474

Losartan Teva 100 mg comprimés pelliculés

Plaquette PVC/PVdC/Al ou plaquette PVC/PE/PVdC/Al : BE314483

Plaquette OPA/Alu/PVC/Al : BE314492

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

Date de première autorisation: 3/3/2008

Date de dernier renouvellement: 28/10/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 10/2019.

DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE : 02/2023.