ANSM - Mis à jour le : 01/06/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOSARTAN TEVA 50 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Losartan potassium (sous forme de sel de potassium)..... 50 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 9 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimés pelliculés ovales, de couleur blanche, légèrement convexes, portant la mention « 50 » gravée sur une face et comportant une barre de sécabilité sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en 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 ? 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 (IEC) est inadapté en raison d'une intolérance (en particulier, la toux) ou d’une contre-indication. Le losartan ne doit pas être utilisé en traitement de relais chez les patients atteints d’insuffisance cardiaque, stabilisés par un IEC. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche ? 40 % et doivent être cliniquement stabilisés et sous un traitement régulier pour l'insuffisance cardiaque chronique.

- Réduction du risque d’accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche confirmée par ECG (voir rubrique 5.1 étude LIFE, groupe ethnique).

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. Le 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 ? 0,5 g/jour

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

Insuffisance cardiaque

La posologie initiale habituelle du losartan, chez les patients insuffisants cardiaques, est de 12,5 mg une fois par jour. La posologie sera généralement augmentée chaque semaine (à savoir 12,5 mg par jour, 25 mg par jour, 50 mg par jour, 100 mg par jour, jusqu'à une dose maximale de 150 mg une fois par jour), si elle est tolérée par le patient.

Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche confirmée par ECG

La posologie initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. Une dose faible d'hydrochlorothiazide pourra être ajoutée et/ou la dose de losartan pourra être 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

De 6 mois à moins de 6 ans

La sécurité d'emploi 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.

De 6 ans 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 certains 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/jour (ou supérieures à 100 mg) 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/min/1,73 m^2 (voir également rubrique 4.4).

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

Utilisation chez les sujets âgés

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

Mode d'administration

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

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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).

Angio-œdème intestinal

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

Hypotension et déséquilibres hydro-électrolytiques

Une hypotension symptomatique peut survenir, particulièrement après la première dose et après une augmentation de la posologie, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, due(s) à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration du losartan ou d'instaurer le traitement à une posologie plus faible (voir rubrique 4.2). Ceci s'applique aussi aux enfants et aux adolescents âgés de 6 à 18 ans.

Déséquilibres électrolytiques

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

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine, des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, ont été rapportées (particulièrement chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction rénale préexistante).

Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urémie et de la créatininémie ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Le losartan devra être utilisé avec prudence chez ces patients.

Utilisation chez les enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale

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

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

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

Transplantation rénale

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

Hyperaldostéronisme primaire

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

Cardiopathie ischémique et maladie vasculaire cérébrale

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

Insuffisance cardiaque

Comme avec les 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 et une 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 béta-bloquant doit être utilisée avec prudence (voir rubrique 5.1).

Sténose des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

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

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).

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

Excipients

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

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 les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène et l'amifostine) qui peuvent induire une hypotension artérielle, que ce soit leur effet principal attendu ou un effet secondaire.

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, triamtérène, spironolactone) ou susceptibles d'augmenter le taux de potassium (par exemple, l'héparine, les médicaments contenant du triméthoprime), de suppléments potassiques ou de substituts du 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.

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de losartan est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation de losartan est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e 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 au losartan à partir du 2e 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 nourrissons de mère traitée par losartan doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

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

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

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

Cependant, 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 posologie.

4.8. Effets indésirables

Le losartan a été évalué comme suit :

- dans une étude clinique contrôlée réalisée dans l'hypertension artérielle essentielle, chez plus de 3 000 patients adultes, âgés de 18 ans et plus,

- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez 177 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans,

- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez plus de 9 000 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (voir l’étude LIFE en rubrique 5.1),

- dans des études cliniques contrôlées réalisées chez plus de 7 700 patients adultes présentant une insuffisance cardiaque chronique (voir les études ELITE I, ELITE II, en rubrique 5.1),

- dans une étude clinique contrôlée réalisée chez plus de 1 500 patients diabétiques de type 2, âgés de 31 ans et plus, présentant une protéinurie (voir étude RENAAL, rubrique 5.1).

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

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

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables identifiés dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo et après la mise sur le marché

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par indication				Autre
	Hypertension	Patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque chronique	Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale	Expérience après la mise sur le marché
Affections hématologiques et du système lymphatique					

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par indication				Autre
	Hypertension	Patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque chronique	Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale	Expérience après la mise sur le marché
anémie			fréquent		fréquence indéterminée
thrombocytopénie					fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire					
réactions d'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
dysgeusie					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 effets orthostatiques dose-dépendants) ?	peu fréquent		fréquent	fréquent	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
dyspnée			peu fréquent		
toux			peu fréquent		fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales					
douleurs abdominales	peu fréquent				
constipation	peu fréquent				

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par indication				Autre
	Hypertension	Patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque chronique	Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale	Expérience après la mise sur le marché
diarrhée			peu fréquent		fréquence indéterminée
nausées			peu fréquent		
vomissements			peu fréquent		
Angio-œdème intestinal					rare
Affections hépatobiliaires					
pancréatite					fréquence indéterminée
hépatite					rare
anomalies de la fonction hépatique					fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
urticaire			peu fréquent		fréquence indéterminée
prurit			peu fréquent		fréquence indéterminée
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					
altération de la fonction rénale			fréquent		
insuffisance rénale			fréquent		
Affections des organes de reproduction et du sein					
troubles de l'érection/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 ?	
élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT)§	rare				

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables par indication				Autre
	Hypertension	Patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque chronique	Hypertension et diabète de type 2 avec insuffisance rénale	Expérience après la mise sur le marché
élévation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie			fréquent		
hyponatrémie					fréquence indéterminée
hypoglycémie				fréquent	

* Y compris gonflement du larynx et 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 des antécédents d'angio-œdème lié à l'administration d'autres médicaments, y compris les IEC.

** Y compris purpura de Henoch-Schönlein

? En particulier chez les patients en déplétion intravasculaire, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou traités par diurétiques à fortes doses

? Fréquent chez les patients qui ont reçu 150 mg de losartan au lieu de 50 mg

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

§ En général, disparaît à l'arrêt du traitement

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une plus grande fréquence chez les patients traités par losartan que chez ceux sous placebo (fréquence indéterminée) : mal de dos, infection des voies urinaires, et symptômes 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 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 effets indésirables chez les patients pédiatriques semble être comparable à celui observé chez les adultes. Les données sont limitées dans cette population.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Symptômes d’une intoxication

Seules des données limitées sont disponibles à propos du surdosage. Les manifestations les plus probables en cas de surdosage sont l'hypotension et la tachycardie. Une bradycardie pourrait survenir du fait d'une stimulation parasympatique (vagale).

Traitement de l'intoxication

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement d'appoint doit être instauré.

La conduite à tenir dépend du moment de l'ingestion du médicament ainsi que du type et de la sévérité des symptômes. La priorité doit être donnée à la stabilisation du système cardiovasculaire.

Après une ingestion orale, il est recommandé d'administrer une dose suffisante de charbon activé et de surveiller ensuite étroitement les paramètres vitaux, en les corrigeant si nécessaire.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le losartan est un antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II (type AT_1). L'angiotensine II, vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine et un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT_1 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 AT_1. *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 AT_1 que pour les récepteurs AT_2. Le métabolite actif est de 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.

Dans une étude destinée à évaluer spécifiquement l'incidence de la toux chez les patients traités par losartan et chez ceux traités par IEC, celle-ci était comparable chez les patients traités par losartan ou hydrochlorothiazide et était significativement inférieure à celle des patients traités par

IEC. De plus, dans une analyse globale de 16 essais cliniques en double aveugle chez 4 131 patients, l'incidence de la toux rapportée spontanément était comparable chez les patients traités par le losartan (3,1 %) et chez ceux traités par placebo (2,6 %) ou hydrochlorothiazide (4,1 %), alors que l'incidence de la toux chez les patients traités par IEC était de 8,8 %.

Chez les patients hypertendus non diabétiques présentant une protéinurie, l'administration de losartan potassique réduit significativement la protéinurie et la fraction excrétée d'albumine et d'IgG. Le losartan maintient le débit de filtration glomérulaire et réduit la fraction de filtration. En général, le losartan induit une diminution de l'uricémie (habituellement 0,4 mg/dl) qui se maintient en cas de traitement au long cours. Le losartan n'a pas d'effet sur les réflexes automatiques et n'a pas d'effet prolongé sur la noradrénaline plasmatique.

Chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche, des doses de 25 mg et 50 mg de losartan ont eu des effets hémodynamiques et neurohormonaux positifs caractérisés par une augmentation de l'indice cardiaque et des diminutions de la pression capillaire pulmonaire, de la résistance vasculaire systémique, de la pression artérielle systémique moyenne et de la fréquence cardiaque et par une réduction des taux plasmatiques d'aldostérone et de noradrénaline respectivement.

La survenue d'hypotension a été dose-dépendante chez ces patients insuffisants cardiaques.

Efficacité et sécurité clinique

Etudes dans l'hypertension artérielle

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 tension 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 chez la femme et chez les patients hypertendus jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés.

Etude LIFE

L'étude *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE), une étude randomisée en triple aveugle, contrôlée contre comparateur actif, a été réalisée chez 9 193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans, présentant une hypertrophie ventriculaire gauche confirmée par ECG. 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, de l'hydrochlorazide (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 IEC, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêta-bloquants, ont été ajoutés 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 pression artérielle a été diminuée significativement à des niveaux similaires 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. 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). 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) a été plus élevé chez les patients noirs traités par le losartan que chez ceux qui recevaient l'aténolol. Par conséquent, les résultats observés dans l'étude LIFE avec le losartan par rapport à l'aténolol en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires ne s'appliquent pas aux patients noirs 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. 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 bêta-bloquants 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 combiné 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 combiné 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 *Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan* (HEAAL) était une étude clinique contrôlée, internationale, menée chez 3 834 patients insuffisants cardiaques, âgés de 18 à 98 ans (classe II-IV de la NYHA) et intolérants à un traitement par les IEC. Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan une fois par jour ou 150 mg de losartan, en plus d'un traitement standard excluant les IEC.

Les patients ont été suivis pendant 4 ans (médiane = 4,7 ans). Le critère principal de l'étude était un critère combiné de mortalité toute cause ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les résultats ont montré une réduction du risque de 10,1 % (*p* = 0,027 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,82 – 0,99) avec 150 mg de losartan (828 événements) par rapport à 50 mg de losartan (889 événements) pour le nombre de patients répondant au critère combiné principal. Ceci était principalement dû à la diminution de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été réduit de 13,5 % avec 150 mg de losartan par rapport à 50 mg de losartan (*p* = 0,025 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,76 – 0,98). L'incidence de mortalité toute cause n'a pas été significativement différente 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 événements indésirables n'ont pas entraîné un nombre d'arrêts de traitement significativement plus important dans le groupe 150 mg.

Etudes ELITE I et ELITE II

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

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

Dans cette étude, 3 152 patients présentant une insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) ont été suivis pendant près de deux ans (médiane : 1,5 an) 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 bêta-bloquants (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 ARA II 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 du losartan potassium 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 m^2. 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 ? 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* ? 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 à 95 % -29,9 ; -51,1) *versus* +2,4 % (IC à 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 en ouvert évaluant la sécurité d'emploi de la même étude, dans laquelle tous les patients suivis pendant les 12 semaines de l'étude de base ont été invités à participer. Un total de 268 patients ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert et ont été à nouveau randomisés soit dans le groupe losartan (N = 134), soit dans le groupe énalapril (N = 134), et 109 patients ont eu un suivi supérieur à 3 ans (point d'arrêt prédéfini : plus de 100 patients suivis pendant 3 ans dans la phase d'extension). Les intervalles des doses de losartan et d'énalapril, à la discrétion de l'investigateur, ont été respectivement de 0,30 à 4,42 mg/kg/jour et de 0,02 à 1,13 mg/kg/jour. Les doses quotidiennes maximales de 50 mg pour un poids 50 kg et de 100 mg pour un poids > 50 kg n'ont pas été dépassées chez la plupart des patients pendant la phase d'extension de cette étude.

En résumé, les résultats de la phase d'extension évaluant la sécurité d'emploi ont montré que le losartan avait été bien toléré et avait conduit à des diminutions prolongées de la protéinurie sans modification notable du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) au cours des 3 ans. Chez les patients normotendus (n = 205), l'énalapril a eu un effet numériquement supérieur sur la protéinurie comparé au losartan (-33,0 % (IC à 95 % -47,2 ; -15,0) *vs* -16,6 % (IC à 95 % -34,9 ; 6,8)) et sur le DFG (9,4 (IC à 95 % 0,4 ; 18,4) *vs* -4,0 (IC à 95 % -13,1 ; 5,0) mL/min/1,73 m^2). Chez les patients hypertendus (n = 49), le losartan a eu un effet numériquement supérieur sur la protéinurie (-44,5 % (IC à 95 % -64,8 ; -12,4) *vs* -39,5 % (IC à 95 % -62,5 ; -2,2)) et sur le DFG (18,9 (IC à 95 % 5,2 ; 32,5) *vs* -13,4 (IC à 95 % -27,3 ; 0,6) mL/min/1,73 m^2).

Une étude clinique en ouvert 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 en ouvert 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.

Le 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, le losartan est bien absorbé et il 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 1 % des patients étudiés.

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

Elimination

Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 600 mL/min et 50 mL/min. Les clairances rénales de ces deux composés sont respectivement d'environ 74 mL/min et 26 mL/min. 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 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/min. Par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, l'ASC du losartan est environ 2 fois plus élevée chez les patients sous hémodialyse.

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.

Population pédiatrique

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques 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 en doses multiples, l'administration de losartan a entraîné une diminution des paramètres liés aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrites), une augmentation de l'urée sanguine et des augmentations occasionnelles de la créatinine sérique, une diminution du poids du cœur (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Comme d'autres substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine, le losartan a provoqué des effets indésirables sur le développement tardif du fœtus, entraînant la mort du fœtus et des malformations.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé :

Poly(alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes : 3 ans

Flacon en PEHD : 3 ans

Flacon en PEHD : durée de conservation après première ouverture – 6 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 105 et 120 comprimés pelliculés sous plaquette blanche PVC/PVdC/Al ou plaquette blanche PVC/PE/PVdC/Al ou plaquette OPA/Alu/PVC/Al

Présentations hospitalières sous plaquette de 50 (50 × 1) et 280 (10 × 28) comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD munis d'un bouchon à vis inviolable en polypropylène avec dessicant : 30, 90, 100 et 250 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 382 971 0 2 : 1 comprimé sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 382 972 7 0 : 1 comprimé sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).

- 34009 382 973 3 1 : 1 comprimé sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 382 975 6 0 : 14 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 382 976 2 1 : 14 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 382 977 9 9 : 14 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 382 978 5 0 : 20 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 382 979 1 1 : 20 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 382 981 6 1 : 20 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 382 982 2 2 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 382 983 9 0 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 382 984 5 1 : 28 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 382 985 1 2 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 382 986 8 0 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 382 987 4 1 : 30 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 382 988 0 2 : 56 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 382 989 7 0 : 56 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 382 990 5 2 : 56 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 382 991 1 3 : 60 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 382 992 8 1 : 60 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 382 993 4 2 : 60 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 382 994 0 3 : 90 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 382 995 7 1 : 90 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 382 996 3 2 : 90 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 571 828 0 9 : 50 comprimés sous 1 plaquette (PVC/PVdC/Al).

- 34009 571 829 7 7 : 50 comprimés sous 1 plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 571 830 5 9 : 50 comprimés sous 1 plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 571 831 1 0 : 280 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 571 832 8 8 : 280 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 571 833 4 9 : 280 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 571 848 1 0 : 98 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 571 849 8 8 : 98 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 571 850 6 0 : 98 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 571 851 2 1 : 100 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 571 852 9 9 : 100 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 571 853 5 0 : 100 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 550 089 2 7 : 105 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 550 089 3 4 : 105 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 550 089 5 8 : 105 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).
- 34009 550 616 9 4 : 120 comprimés sous plaquette (PVC/PVdC/Al).
- 34009 550 617 1 7 : 120 comprimés sous plaquette (PVC/PE/PVdC/Al).
- 34009 550 617 2 4 : 120 comprimés sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Al).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.