

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **Pr Bio-LOSARTAN**

Comprimés de losartan potassique

25 mg, 50 mg et 100 mg

(norme maison)

**Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II**

**Biomed Pharma**  
100-5950, Ch. de la Côte de Liesse  
Mont-Royal  
Qc, H4T 1E2

**Date de préparation :**  
Le 14 septembre 2015

**Numéro de la demande :** 186979

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	11
SURDOSAGE .....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ÉTUDES CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	30
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	40

## **Pr** Bio-LOSARTAN

Comprimés de losartan potassique

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/ teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés à 25 mg, 50 mg et 100 mg	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hyproméllose, hydroxypropylcellulose et dioxyde de titane.

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Hypertension:** Bio-LOSARTAN est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle. Bio-LOSARTAN est également indiqué chez les patients présentant une hypertension essentielle et une hypertrophie ventriculaire gauche (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Bio-LOSARTAN peut être administré seul ou conjointement avec des diurétiques thiazidiques.

Dans les études cliniques contrôlées, une vaste majorité de patients atteints d'hypertension grave ont nécessité un traitement au moyen d'une association médicamenteuse. Bio-LOSARTAN a été utilisé conjointement avec des bêta-bloquants et des bloqueurs des canaux calciques, mais les données sur ce type d'association médicamenteuse sont limitées.

**Diabète de type 2 lié à une protéinurie et à une hypertension:** Bio-LOSARTAN est également indiqué pour ralentir l'évolution de la néphropathie, évaluée par la survenue d'une augmentation du simple au double de la concentration de créatinine sérique et d'une insuffisance rénale au stade terminal, et pour réduire la protéinurie (voir ÉTUDES CLINIQUES).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Dans les études cliniques, on n'a observé aucune différence liée à l'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité du losartan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Enfants (6 à 16 ans) :** Les effets antihypertensifs du losartan potassique ont été démontrés chez des enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans. L'utilisation du losartan potassique dans ces groupes d'âge repose sur des données probantes issues d'études adéquates et bien contrôlées portant sur l'administration du losartan potassique chez les enfants (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ÉTUDES CLINIQUES).

#### **CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- Chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ( $\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), l'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dont le losartan potassique, ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec un médicament contenant de l'aliskiren est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Fonction rénale, ainsi que INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**Administrés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs ( $\text{AT}_1$ ) de l'angiotensine (ARA) peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement au moyen du losartan potassique devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).**

### Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas observé d'effet carcinogène ou mutagène associé au losartan (voir TOXICOLOGIE).

### Système cardiovasculaire

**Hypotension :** Une hypotension symptomatique est parfois survenue après l'administration du losartan, dans certains cas après la première dose. Ce trouble est plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Chez ces patients, à cause d'un risque de chute de la tension artérielle, on doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

**Sténose valvulaire :** Certaines données théoriques laissent supposer que les patients souffrant de sténose aortique pourraient présenter un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne lors du traitement avec des vasodilatateurs, étant donné que chez ces patients, la diminution de la postcharge est moins prononcée.

### **Double inhibition du système rénine-angiotensine**

Il existe des données indiquant que l'administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le losartan, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en association avec l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ( $\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). En conséquence, l'utilisation de losartan en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est déconseillée chez ces patients. L'administration concomitante d'un ARA (notamment le losartan) avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskiren, n'est recommandée chez aucun type de patient, car on ne peut exclure la survenue d'effets indésirables.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

**Insuffisance hépatique :** Comme les données pharmacocinétiques mettent en relief une élévation significative des concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif après l'administration du losartan chez les patients atteints de cirrhose hépatique, il est recommandé d'administrer une dose plus faible aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou présentant des antécédents de cette maladie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### **Fonction rénale**

**Insuffisance rénale :** Des modifications de la fonction rénale ont été rapportées chez les personnes vulnérables à la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose de l'artère rénale sur rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

L'utilisation d'ARA (y compris le losartan) ou d'IECA en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren)

Le traitement avec le losartan devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

**Hyperkaliémie :** Dans une étude clinique menée auprès de patients diabétiques (type 2) atteints de protéinurie et d'hypertension, la fréquence d'hyperkaliémie a été plus élevée chez les patients traités avec le losartan potassique (9,9 %) que chez les patients recevant le placebo (3,4 %). Toutefois, seul un petit nombre de patients a dû interrompre le traitement en raison d'une hyperkaliémie. Il est recommandé de surveiller étroitement le taux de potassium sérique (voir ÉTUDES CLINIQUES et EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques).

### **Sensibilité/résistance**

**Hypersensibilité :** Des réactions anaphylactiques et un œdème angioneurotique (comportant un gonflement du larynx et de la glotte causant une obstruction des voies aériennes ou un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et du pharynx, exigeant dans certains cas de recourir à une intubation ou à une trachéotomie) ont été rarement rapportés chez les patients traités avec le losartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté un œdème angioneurotique avec des inhibiteurs de l'ECA. Des cas de vascularite, y compris un purpura de Schönlein-Henoch, ont rarement été rapportés.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) comportent des risques de morbidité et de mortalités fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. Le traitement au moyen du losartan devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

La prise d'ARA n'est pas recommandée durant la grossesse. Les données épidémiologiques portant sur le risque d'effets tératogènes après une exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe de médicaments agissant sur le système SRAA) au cours du premier

trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Cependant, on ne peut exclure une légère augmentation du risque. Étant donné les preuves actuelles sur le risque relié aux ARA, cette classe thérapeutique pourrait comporter des risques similaires. Les patientes qui prévoient être enceintes devraient recevoir un autre antihypertenseur pour lequel l'innocuité durant la grossesse a été établie. Le traitement au moyen d'un antagoniste de l'angiotensine II devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse et, au besoin, un traitement de remplacement devrait être amorcé.

On sait que l'utilisation d'un ARA pendant les deuxième et troisième trimestres entraîne chez l'humain une toxicité fœtale (diminution de la fonction rénale du fœtus, oligoamnios, retard dans l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

On doit surveiller étroitement l'état des nouveau-nés qui ont été exposés in utero à un ARA afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. On peut avoir recours à l'exsanguino-transfusion ou à la dialyse pour remédier à l'hypotension ou à l'insuffisance rénale, ou aux deux à la fois; cependant, l'expérience limitée avec ces procédés n'a pas été reliée à des bienfaits cliniques significatifs. Ni le losartan ni le métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

#### Données chez l'animal

Des études chez le rat ont mis en évidence des effets secondaires attribuables au losartan potassique chez le fœtus et le nouveau-né, par exemple une réduction du poids ainsi que des cas de mortalité et de toxicité rénale. On a décelé des concentrations importantes de losartan et de son métabolite actif dans le lait des rates. D'après les évaluations pharmacocinétiques, ces observations seraient reliées à une exposition au médicament à la fin de la gestation ou au cours de la période de lactation.

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si le losartan et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel humain, mais des concentrations élevées de ces deux composants ont été retrouvées dans le lait maternel de rates en lactation. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et qu'il peut y avoir un risque pour le nourrisson, il faut cesser soit l'allaitement, soit la prise du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucune différence quant à l'innocuité du losartan n'a été mise en évidence entre les patients âgés et les patients plus jeunes; on recommande toutefois d'user de prudence en prescrivant le médicament aux patients âgés en raison de la plus grande vulnérabilité de cette population aux effets des médicaments. Cette conclusion est fondée sur les résultats observés chez 391 des 2 085 (19 %) patients de 65 ans et plus qui ont reçu le losartan en monothérapie dans des études contrôlées sur l'hypertension. Les mêmes observations ont été rapportées dans une étude clinique contrôlée menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 et présentant une protéinurie et une hypertension, dont 248 (33 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, ainsi que dans une étude clinique contrôlée menée auprès de patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche, dont 2 857 (62 %) étaient âgés de 65 ans ou plus (voir ÉTUDES CLINIQUES).

**Enfants :** L'effet antihypertensif a été démontré dans une étude sur la réponse en fonction de la dose d'une durée limitée de trois semaines, après quoi la moitié des patients ont poursuivi leur traitement selon la posologie désignée pour une période allant jusqu'à six semaines. Les réductions de la tension artérielle ont été maintenues chez les deux groupes de patients recevant les deux doses les plus élevées.

### Insuffisance rénale

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'effet du losartan potassique sur la tension artérielle des enfants de moins de six ans et les nouveau-nés ou chez les enfants présentant un taux de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Des modifications de la fonction rénale ont été rapportées chez les personnes vulnérables à la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose de l'artère rénale sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement avec des agents qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë, à la mort ou les deux. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter davantage ce risque.

Le traitement avec le losartan devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

### Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet du losartan potassique chez les enfants présentant une insuffisance hépatique. L'innocuité à long terme a été évaluée chez les enfants dans le cadre d'une phase de prolongation de six mois de l'étude mentionnée ci-dessus portant sur la réponse en fonction de la dose.

La pharmacocinétique du losartan a été évaluée à la suite de l'administration d'une dose monoquotidienne orale d'environ 0,54 à 0,77 mg/kg de losartan (doses moyennes) chez 50 enfants hypertendus âgés de > 1 mois à < 16 ans. Le métabolite actif est formé à partir du losartan chez tous les groupes d'âges. Les paramètres pharmacocinétiques du losartan et de son métabolite actif sont généralement similaires dans tous les groupes d'âge étudiés et concordent avec les données pharmacocinétiques historiques chez les adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES et ÉTUDES CLINIQUES).

**Race :** Dans l'étude LIFE, les patients de race noire afro-américains traités avec l'aténolol présentaient un risque plus faible de subir les événements composant le paramètre principal et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) que les patients du même groupe ethnique traités avec le losartan potassique. D'après les résultats de l'étude LIFE, les bienfaits de losartan potassique sur les événements composant le paramètre principal et les AVC, comparativement à ceux de l'aténolol, n'ont pas été observés chez les patients de race noire afro-américains atteints d'hypertension et d'hypertrophie ventriculaire gauche, bien que les deux traitements se soient montrés efficaces pour abaisser la tension artérielle chez ces patients (voir ÉTUDES CLINIQUES).

### Surveillance et analyses de laboratoire

Sans objet.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### Aperçu des effets indésirables

L'innocuité du losartan potassique a été évaluée chez plus de 3 300 patients présentant une hypertension essentielle. De ces patients, 2 085 ont été traités avec du losartan en monothérapie dans les études cliniques contrôlées.

Dans des études cliniques menées au su, plus de 1 200 patients ont été traités avec le losartan pendant plus de six mois et plus de 800 patients ont été traités pendant plus de un an.

Dans les études cliniques contrôlées, 2,3 % des patients traités avec le losartan potassique et 3,7 % des sujets qui ont reçu le placebo ont dû cesser le traitement en raison d'effets indésirables sur le plan clinique.

Les effets indésirables suivants, susceptibles d'entraîner de graves conséquences, ont rarement été rapportés avec le losartan dans les études cliniques contrôlées : syncope et hypotension.

On n'a pas décelé de différence pertinente entre le profil des effets indésirables chez les enfants et celui rapporté antérieurement chez les adultes.

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

Dans les études cliniques contrôlées menées à double insu, les effets indésirables qui sont survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités avec le losartan potassique, indépendamment de la relation avec le médicament, ont été les suivants :

	<b>Losartan Potassium (n=2085)</b>	<b>Placebo (n=535)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Asthénie/fatigue	3.8	3.9
Œdème/enflure	1.7	1.9
Douleur abdominale	1.7	1.7
Douleur thoracique	1.1	2.6
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Palpitations	1.0	0.4
Tachycardie	1.0	1.7
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	1.9	1.9
Dyspepsie	1.1	1.5
Nausées	1.8	2.8
<b>Appareil musculosquelettique</b>		
Douleur dorsale	1.6	1.1
Crampes musculaires	1.0	1.1
<b>Système nerveux/troubles psychiatriques</b>		
Étourdissements	4.1	2.4
Céphalées	14.1	17.2
Insomnie	1.1	0.7
<b>Appareil respiratoire</b>		
Toux	3.1	2.6
Congestion nasale	1.3	1.1
Pharyngite	1.5	2.6
Troubles des sinus	1.0	1.3
Infection des voies respiratoires	6.5	5.6



Dans les études cliniques contrôlées sur l'hypertension essentielle, les étourdissements ont constitué le seul effet indésirable attribuable au médicament noté dans plus de 1 % des cas qui a été rapporté à une fréquence plus grande chez les patients traités avec le losartan (2,4 %) que chez les patients ayant reçu un placebo (1,3 %).

Dans une étude clinique contrôlée menée auprès de patients diabétiques (type 2) atteints de protéinurie et d'hypertension, le losartan potassique a été généralement bien toléré. Les effets indésirables reliés au médicament les plus fréquemment signalés ont été les suivants : asthénie/fatigue, étourdissements, hypotension et hyperkaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche, les effets indésirables reliés au médicament les plus fréquemment signalés ont été les suivants : étourdissements, asthénie/fatigue et vertiges.

#### **Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)**

Dans les études cliniques contrôlées sur l'hypertension essentielle menées à double insu, les effets indésirables survenus avec le losartan potassique à une fréquence inférieure à 1 % indépendamment de la relation avec le médicament ont été les suivants : troubles orthostatiques, somnolence, vertiges, épistaxis, acouphène, constipation, malaises et éruptions cutanées.

#### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Dans les études cliniques contrôlées portant sur l'hypertension essentielle, des anomalies importantes sur le plan clinique concernant les paramètres physiologiques courants ont rarement été associées à l'administration du losartan potassique.

**Épreuves de la fonction hépatique :** Dans des études cliniques à double insu menées auprès de patients hypertendus, on a constaté des élévations de l'ASAT et de l'ALAT chez 1,1 % et 1,9 %, respectivement, des patients traités avec le losartan en monothérapie et chez 0,8 % et 1,3 %, respectivement, des patients ayant reçu un placebo. Par ailleurs, avec des élévations de l'ASAT et de l'ALAT  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la normale, la fréquence s'est révélée semblable à celle observée avec le placebo.

**Hyperkaliémie :** Dans des études cliniques contrôlées sur l'hypertension essentielle, une hyperkaliémie (taux de potassium sérique  $> 5,5$  mEq/L) a été observée chez 1,5 % des patients traités avec le losartan potassique

Dans une étude clinique menée auprès de patients diabétiques (type 2) atteints de protéinurie et d'hypertension, 9,9 % des patients traités avec le losartan potassique et 3,4 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une hyperkaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale – Hyperkaliémie).

**Créatinine, azote uréique sanguin (BUN) :** On a observé une faible augmentation des taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine sérique chez moins de 0,1 % des patients atteints d'hypertension essentielle et traités avec le losartan potassique seul. Aucun patient n'a dû interrompre la monothérapie avec le losartan potassique en raison d'une élévation des taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine sérique.

**Hémoglobine et hématocrite :** On a noté fréquemment une faible diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (baisse moyenne d'environ 0,11 g/100 mL et de 0,09 vol/100 mL, respectivement) chez des patients traités avec le losartan potassique seul, bien qu'elle ait eu rarement une importance

clinique. Dans les études cliniques contrôlées, aucun patient n'a dû interrompre le traitement en raison d'une anémie. L'interruption du traitement avec le losartan à cause d'une anémie a été rapportée après la commercialisation du produit.

Dans les études cliniques, les effets indésirables suivants se sont manifestés à une fréquence < 1 %, indépendamment de la relation avec le médicament : thrombopénie, éosinophilie.

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

D'autres effets indésirables ont été rapportés rarement au cours d'études au su ou après la commercialisation du produit chez des patients atteints d'hypertension essentielle, indépendamment de la relation avec le médicament, y compris : anémie, thrombopénie (rarement), hépatite, résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, vomissements, toux d'origine médicamenteuse, asthénie, diarrhée, migraine, dysgueusie, arthralgie, prurit, érythrodermie, troubles du goût, urticaire, malaise, dysfonction érectile/impuissance et photosensibilité. Des cas de douleur et de faiblesse musculaires, de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients qui avaient reçu des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Des réactions anaphylactiques et un œdème angioneurotique (comportant un gonflement du larynx et de la glotte causant une obstruction des voies aériennes ou un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et du pharynx, exigeant dans certains cas de recourir à une intubation ou à une trachéotomie) ont été rarement rapportés chez les patients traités avec le losartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté un œdème angioneurotique avec des inhibiteurs de l'ECA. Des cas de vascularite, y compris un purpura de Schönlein-Henoch, ont rarement été rapportés.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

**Diurétiques :** Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'administration de la dose initiale du losartan potassique. On peut réduire les risques d'hypotension symptomatique avec le losartan potassique si l'on interrompt la prise du diurétique avant le début du traitement ou si l'on diminue la dose initiale de losartan, ou si l'on applique ces deux mesures simultanément (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse importante sur le plan clinique n'a été observée avec les diurétiques thiazidiques.

**Agents qui augmentent le taux de potassium sérique :** L'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (par exemple la spironolactone, le triamtérène et l'amiloride), les suppléments potassiques ou les succédanés du sel contenant du potassium peuvent augmenter le taux de potassium sérique.

Comme le losartan potassique diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et en procédant à de fréquentes évaluations du taux de potassium sérique. Les succédanés du sel contenant du potassium devraient être également utilisés avec précaution.

**Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren :** La double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale et n'est recommandée chez aucun autre type de patients, car il est

impossible d'exclure la survenue d'effets indésirables (voir CONTRE- INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine).

**Sels de lithium :** Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui affectent l'excrétion du sodium, il se peut que l'excrétion du lithium soit réduite. Par conséquent, on doit surveiller avec beaucoup d'attention le taux sérique de lithium si l'on administre des sels de lithium et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de façon concomitante.

**Dérivés digitaliques :** Dans une étude auprès de 9 volontaires en bonne santé, lorsqu'on a administré par voie orale une dose unique de 0,5 mg de digoxine aux sujets ayant reçu du losartan pendant 11 jours, on a constaté que l'aire sous la courbe et la  $C_{max}$  de la digoxine, comparativement à celles du placebo, étaient de 1,06 (intervalle de confiance [IC] à 90 %, 0,98-1,14) et de 1,12 (IC à 90 %, 0,97-1,28), respectivement. On ne connaît pas l'effet du losartan sur les paramètres pharmacocinétiques des glucosides cardiotoniques à l'état d'équilibre.

**Warfarine:** Administré sur une période de 7 jours, le losartan n'a pas affecté la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine administrée en dose unique. On ne connaît pas l'effet du losartan sur les paramètres pharmacocinétiques de la warfarine à l'état d'équilibre.

**Médicaments qui influent sur le système cytochrome P 450 :** La rifampine, un inducteur du métabolisme des médicaments, diminue les concentrations du métabolite actif du losartan. Deux inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 ont été étudiés chez l'homme. Le kétoconazole n'a pas affecté la conversion du losartan en son métabolite actif après l'administration intraveineuse de losartan, et l'érythromycine n'a pas exercé d'effet significatif sur le plan clinique après l'administration orale de losartan. Le fluconazole, un inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450, a réduit la concentration du métabolite actif. On n'a pas évalué les conséquences pharmacodynamiques de l'administration concomitante du losartan et des inhibiteurs de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450.

Lorsqu'on a administré une dose unique de losartan à 10 volontaires masculins en bonne santé recevant en même temps du phénobarbital, un inducteur du cytochrome P450 dont les concentrations se situaient à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe du losartan a été de 0,80 (IC à 90 %, 0,72-0,88) par rapport aux valeurs de départ, et l'aire sous la courbe du métabolite actif, E-3174, a été de 0,80 (IC à 90 %, 0,78-0,82).

Lorsqu'on a administré une dose unique de losartan à 8 volontaires masculins en bonne santé recevant en même temps de la cimétidine, un inhibiteur du cytochrome P450 dont les concentrations se situaient à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe du losartan a été de 1,18 (IC à 90 %, 1,10-1,27) par rapport aux valeurs de départ, et l'aire sous la courbe du métabolite actif, E-3174, a été de 1,00 (IC à 90 %, 0,92-1,08).

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2:** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'indométhacine et les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), peuvent atténuer l'effet des diurétiques et des autres antihypertenseurs. Par conséquent, l'effet antihypertensif des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou des inhibiteurs de l'ECA peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

Chez certains patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale (p. ex. patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) et qui suivent un traitement avec un AINS, y compris un inhibiteur sélectif de la COX-2, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une détérioration plus marquée de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont été rapportés. Par conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients.

### **Interactions médicament-aliment**

Le losartan potassique peut être administré avec ou sans aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions médicament-herbe médicinale n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les constantes biologiques**

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

Bio-LOSARTAN peut être pris avec ou sans aliments mais de préférence toujours dans les mêmes conditions par rapport à la prise d'aliments, à peu près à la même heure tous les jours.

**Hypertension :** La posologie de Bio-LOSARTAN doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient.

Avant d'amorcer le traitement, il faut tenir compte du traitement antihypertensif antérieur, du degré d'hypertension, de la restriction sodée et d'autres facteurs pertinents sur le plan clinique. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs administrés conjointement avec Bio-LOSARTAN.

**Monothérapie :** La dose initiale habituelle de Bio-LOSARTAN est de 50 mg, une fois par jour.

La posologie devrait être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. L'effet antihypertensif maximal est atteint 3 à 6 semaines après le début du traitement.

La posologie habituelle de Bio-LOSARTAN varie de 50 à 100 mg par jour, administrés en une seule dose. La dose monoquotidienne maximale ne devrait pas dépasser 100 mg, car on n'obtient aucun effet antihypertensif additionnel avec des doses plus élevées.

L'effet antihypertensif se maintient chez la plupart des patients traités avec Bio-LOSARTAN à raison d'une dose de 50 mg, une fois par jour. Chez certains patients qui reçoivent une dose par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de la période entre les doses. Cette diminution peut être évaluée en mesurant la tension artérielle avant l'administration du médicament pour vérifier si des chiffres tensionnels satisfaisants se maintiennent durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager soit de diviser la dose monoquotidienne en deux doses, soit d'augmenter la dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée de façon adéquate avec Bio-LOSARTAN seul, on peut ajouter un diurétique (autre qu'un diurétique d'épargne potassique).

Chez les patients qui présentent une hypovolémie, il est recommandé d'utiliser une dose de départ de 25 mg, une fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Hypotension et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Traitement diurétique concomitant :** Chez les patients qui reçoivent des diurétiques, le traitement avec Bio-LOSARTAN devrait être amorcé avec prudence, car ces patients peuvent présenter une hypovolémie et, par conséquent, être plus susceptibles de souffrir d'hypotension après l'administration de la dose initiale d'un antihypertenseur administré simultanément. La prise du diurétique devrait, si cela est possible, être interrompue deux ou trois jours avant d'entreprendre un traitement avec Bio-LOSARTAN afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Hypotension et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement diurétique, on doit alors administrer Bio-LOSARTAN avec prudence et surveiller de près la tension artérielle. Il faudra ensuite ajuster la posologie en fonction de la réponse du patient.

**Diabète de type 2 lié à une protéinurie et à une hypertension :** La dose initiale habituelle est de 50 mg, une fois par jour. Cette dose peut être augmentée à 100 mg, une fois par jour, en fonction de la réponse de la tension artérielle. Bio-LOSARTAN peut être administré conjointement avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, bloqueurs des canaux calciques, alpha-bloquants, bêta-bloquants ou médicaments à action centrale) de même qu'avec de l'insuline ou d'autres hypoglycémifiants courants (sulfonylurées, glitazones et inhibiteurs de l'alpha-glucosidase).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez la plupart des patients âgés. Il est cependant recommandé de surveiller adéquatement ces patients.

**Enfants (6 à 16 ans) :** Patients capables d'avaler des comprimés – La dose recommandée est de 25 mg une fois par jour chez les sujets dont le poids se situe entre  $\geq 20$  et  $< 50$  kg; cette dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 50 mg une fois par jour. Chez les enfants dont le poids est  $\geq 50$  kg, la dose de départ est de 50 mg une fois par jour; cette dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 100 mg une fois par jour.

La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle.

Chez les enfants qui présentent une hypovolémie intravasculaire, il faut corriger cet état avant d'administrer Bio-LOSARTAN

Bio-LOSARTAN n'est pas recommandé chez les enfants qui ont un taux de filtration glomérulaire  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, chez ceux qui présentent une insuffisance hépatique et chez les nouveau-nés, car nous ne disposons d'aucune donnée relative à ces populations.

**Insuffisance rénale :** En général, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, y compris ceux qui sont soumis à une hémodialyse. Il est cependant recommandé de surveiller adéquatement ces patients.

**Insuffisance hépatique :** Une dose initiale de 25 mg devrait être envisagée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou des antécédents d'insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique-Insuffisance hépatique et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une dose supplémentaire par la suite. Seule la dose habituelle doit être prise.

### **SURDOSAGE**

On ne possède que peu de données sur le losartan potassique concernant le surdosage chez l'humain. Les manifestations les plus probables de surdosage seraient l'hypotension ou la tachycardie, voire ces deux troubles à la fois. Dans les cas d'hypotension symptomatique, il faut instaurer un traitement d'appoint.

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

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

Le losartan potassique s'oppose aux effets de l'angiotensine II en bloquant les récepteurs de type 1 (AT1) de l'angiotensine.

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Elle produit une vasoconstriction et stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Le losartan et son métabolite actif, E-3174, bloquent l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II et la libération d'aldostérone régie par cette hormone en inhibant de façon sélective la fixation de l'angiotensine II aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus, y compris le muscle lisse vasculaire. Un autre récepteur de l'angiotensine II, le sous-type AT2, a été mis en évidence, mais, selon les connaissances actuelles, ne semble pas intervenir dans l'homéostasie cardiovasculaire. Tant le losartan que son métabolite actif sont dépourvus d'activité agoniste au site du récepteur AT1, et ils possèdent une affinité beaucoup plus grande (environ 1 000 fois) pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2. Les résultats d'études in vitro portant sur la liaison aux récepteurs indiquent que le losartan lui-même exerce un antagonisme compétitif réversible au site du récepteur AT1, alors que le métabolite actif, qui est 10 à 40 fois plus puissant que le losartan, exerce un effet antagoniste non compétitif et réversible au site du récepteur AT1.

Ni le losartan ni son métabolite actif n'inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), également connue sous le nom de kininase II, l'enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et de la dégradation de la bradykinine. Ils ne se lient pas non plus à d'autres récepteurs hormonaux ou aux canaux ioniques, ni ne bloquent ces structures qui jouent un rôle important dans la régulation cardiovasculaire.

#### **Pharmacodynamie**

Le losartan inhibe l'effet vasopresseur de l'angiotensine II. À une dose de 100 mg, l'inhibition maximale est d'environ 85 %, et l'effet inhibiteur persiste pendant 24 heures à un taux de 25 % à 40 %. La suppression de la réaction négative de l'angiotensine II entraîne une hausse de l'activité rénine plasmatique (2 à 3 fois les valeurs de départ) et une hausse consécutive de la concentration plasmatique d'angiotensine II chez les patients hypertendus.

Après administration orale d'une dose unique de losartan, la réduction maximale de la tension artérielle est atteinte en 6 heures environ chez les patients hypertendus.

Dans les études cliniques contrôlées, on n'a constaté aucune modification significative de la fréquence cardiaque chez les patients traités avec le losartan.

On n'a pas observé d'effet rebond lorsqu'on a interrompu brusquement un traitement avec le losartan.

La réponse de la tension artérielle à la suite d'une monothérapie avec le losartan est plus faible en moyenne chez les patients hypertendus de race noire que chez les autres patients hypertendus.

### **Pharmacocinétique**

**Tableau 1 – Paramètres pharmacocinétiques à la suite de l'administration de doses multiples chez des adultes hypertendus**

	Adultes ayant reçu 50 mg une fois par jour pendant 7 jours n = 12	
	Molécule mère	Métabolite actif
ASC <sub>0-24hr</sub> <sup>a</sup> (ng•hr/mL)	442 ± 173	1 685 ± 452
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	224 ± 82	212 ± 73
T <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>	2,1 ± 0,70	7,4 ± 2,4
Tmax (h) <sup>c</sup>	0,9	3,5
CL <sub>rénale</sub> (mL/min) <sup>a</sup>	56 ± 23	20 ± 3

<sup>a</sup> Moyenne ± écart type

<sup>b</sup> Moyenne harmonique ± écart type

<sup>c</sup> Valeur médiane

**Absorption :** Après une administration orale, le losartan est bien absorbé et sa biodisponibilité dans la circulation générale est d'environ 33 %. Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie orale est convertie sous forme de métabolite actif bien que, chez environ 1 % des sujets, cette conversion ne se soit pas effectuée de façon efficace.

La concentration maximale moyenne du losartan est atteinte en 1 heure environ et celle de son métabolite actif, en 3 à 4 heures approximativement. Les concentrations plasmatiques maximales du losartan et de son métabolite actif sont à peu près équivalentes, mais l'aire sous la courbe du métabolite est environ 4 fois plus grande que celle du losartan.

**Distribution :** Le losartan et son métabolite actif se lient tous deux fortement aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine; les fractions plasmatiques libres sont de 1,3 % et 0,2 %, respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques est constante dans l'intervalle des concentrations atteintes avec les doses recommandées. Selon des études menées chez le rat, le losartan ne traverse pratiquement pas, ou pas du tout, la barrière hémato-encéphalique.

Le volume de distribution du losartan est d'environ 34 litres et celui de son métabolite actif, d'environ 12 litres.

**Métabolisme :** Le losartan est une substance active, administrée par voie orale, qui subit un métabolisme de premier passage important au niveau du système enzymatique du cytochrome P450. Il est converti, en partie, en un acide carboxylique (E-3174), qui est le métabolite actif en majorité responsable de l'antagonisme au niveau du récepteur de l'angiotensine II après l'administration orale du losartan.

Plusieurs métabolites du losartan ont été décelés dans le plasma et dans l'urine chez l'humain. En plus du métabolite actif sous forme d'acide carboxylique (E-3174), il existe plusieurs métabolites inactifs. Des études *in vitro* indiquent que les isoenzymes 2C9 et 3A4 du cytochrome P450 participent à la biotransformation du losartan en ses métabolites.

**Excrétion :** La demi-vie terminale du losartan est d'environ 2 heures et celle de son métabolite actif se situe entre 6 et 9 heures. La pharmacocinétique du losartan et celle de son métabolite actif sont linéaires pour des doses orales de losartan pouvant atteindre 200 mg et demeurent inchangées avec le temps. On n'observe pas d'accumulation du losartan ni de son métabolite dans le plasma à la suite de l'administration répétée de doses monoquotidiennes.

La clairance plasmatique totale du losartan est d'environ 600 mL/min, dont environ 75 mL/min correspondent à la clairance rénale. La clairance plasmatique totale du métabolite actif est d'environ 50 mL/min, dont environ 25 mL/min correspondent à la clairance rénale. L'élimination du losartan et de ses métabolites se fait en grande partie à la fois par la bile et par l'urine.

À la suite de l'administration orale d'une dose de losartan marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 35 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et environ 60 % dans les fèces. À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de losartan marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 45 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 50 % dans les fèces.

**Enfants :** Les paramètres pharmacocinétiques du losartan et de son métabolite actif ont été généralement similaires dans tous les groupes d'âge étudiés et concordent avec les données pharmacocinétiques historiques chez les adultes.



**Tableau 2 – Paramètres pharmacocinétiques à la suite de l’administration de doses multiples chez des sujets hypertendus regroupant nourrissons et jeunes enfants (groupe I : 3 à 23 mois), enfants d’âge préscolaire (groupe II : 2 à 5 ans), enfants d’âge scolaire (groupe III : 6 à 11 ans) et adolescents (groupe IV : 12 à 15 ans)**

	Molécule mère	Métabolite actif
<b>ASC<sub>0-24 h</sub> observée (ng•h/mL)<sup>a</sup></b>		
Groupe I (n = 9) Groupe II (n = 12) <sup>†</sup>	244,5 ± 175,7	1 456,5 ± 1 422,7
Groupe III (n = 11) Groupe IV (n = 14)	314,5 ± 177,8	950,9 ± 498,0
	251,0 ± 265,6	1 163,6 ± 1 017,5
	303,1 ± 123,6	1 589,9 ± 996,2
<b>ASC<sub>0-24 h</sub> par 0,7 mg/kg<sup>a</sup></b>		
Groupe I (n = 9) Groupe II (n = 13)	246,1 ± 154,0	1 466,3 ± 1 498,8
Groupe III (n = 11) Groupe IV (n = 14)	305,2 ± 164,9	933,2 ± 510,5
	232,6 ± 199,4	1 078,0 ± 783,4
	405,4 ± 120,3	2 126,8 ± 1 082,4
<b>C<sub>max</sub> observée (ng/mL)<sup>a</sup></b>		
Groupe I (n = 9) Groupe II (n = 12) <sup>†</sup>	66,6 ± 103,6	146,9 ± 179,5
Groupe III (n = 11) Groupe IV (n = 14)	89,8 ± 96,5	91,5 ± 75,2
	98,7 ± 94,5	139,1 ± 148,1
	105,1 ± 112,3	188,2 ± 91,2
<b>C<sub>max</sub> par 0,7 mg/kg<sup>a</sup></b>		
Groupe I (n = 9) Groupe II (n = 13)	67,0 ± 92,8	147,9 ± 190,6
Groupe III (n = 11) Groupe IV (n = 14)	89,5 ± 88,3	92,0 ± 77,6
	91,4 ± 81,7	128,8 ± 112,1
	140,6 ± 90,5	251,7 ± 118,2
<b>T<sub>max</sub> (h)<sup>c</sup></b>		
Groupe I (n = 9) Groupe II (n = 13)	1,05 ± 1,38	5,53 ± 2,0
Groupe III (n = 11) Groupe IV (n = 14)	1,07 ± 1,43	6,01 ± 1,5
	2,03 ± 1,79	4,46 ± 2,1
	1,54 ± 1,27	5,00 ± 1,0
<b>Demi-vie (h)<sup>b</sup></b>		
Groupe I (n = 9) Groupe II (n = 13)	1,93 ± 0,44	4,83 ± 1,1
Groupe III (n = 11) Groupe IV (n = 14)	2,37 ± 1,24	5,59 ± 1,1
	2,18 ± 1,50	5,37 ± 1,4
	2,41 ± 1,84	5,72 ± 1,0

<sup>a</sup> Moyenne géométrique ± écart type

<sup>b</sup> Moyenne harmonique ± écart type

<sup>c</sup> Valeur médiane ± écart type

<sup>†</sup> n = 12 : exclut AN 4051 qui a reçu une dose correspondant à 2,5 fois la dose prévue

Une étude pharmacocinétique a été menée en vue d’estimer les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires du losartan et de son métabolite actif, E-3174, chez les nourrissons et les jeunes enfants, les enfants d’âge préscolaire, les enfants d’âge scolaire et les adolescents.

Dans cette étude, les paramètres pharmacocinétiques du losartan et de son métabolite actif, E-3174, étaient comparables dans tous les groupes d’âges étudiés. On a observé des différences significatives du point de vue statistique pour certains paramètres, en particulier ceux du métabolite actif, E-3174, lorsque les données des enfants d’âge préscolaire ont été comparées à celles des adolescents. Il est important de noter que les données des patients les plus jeunes étaient comparables à celles des enfants plus âgés et que le métabolite actif, E-3174, a été formé à partir du losartan dans tous les groupes d’âge étudiés.

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Protéger le médicament de la lumière.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés Bio-LOSARTAN à 25 mg sont blancs à blanc cassés, pelliculés de forme ovale, biconvexe portant l'inscription « J » d'un côté et « 25 » de l'autre côté. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 30 comprimés, 100 comprimés et 500 comprimés

Les comprimés Bio-LOSARTAN à 50 mg sont blancs à blanc cassés, pelliculés de forme ovale, biconvexe portant l'inscription « J » d'un côté et « 50 » de l'autre côté. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 30 comprimés, 100 comprimés et 500 comprimés. Le fractionnement des comprimés de Bio-LOSARTAN 50 mg est déconseillé.

Les comprimés Bio-LOSARTAN à 100 mg sont blancs à blanc cassés, pelliculés de forme ovale, biconvexe portant l'inscription « J » d'un côté et « 100 » de l'autre côté. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 30 comprimés, 100 comprimés et 500 comprimés

Les comprimés Bio-LOSARTAN enrobés par film renferme 25 mg, 50 mg ou 100 mg du principe actif, le losartan potassique, et les ingrédients non médicinaux suivants : Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, hyproméllose, hydroxypropylcellulose et dioxyde de titane Les comprimés Bio-LOSARTAN à 25 mg, 50 mg et 100 mg renferment respectivement les quantités suivantes de potassium : 2,12 mg (< 1 mmol), 4,24 mg (< 1 mmol) et 8,48 mg (< 1 mmol).

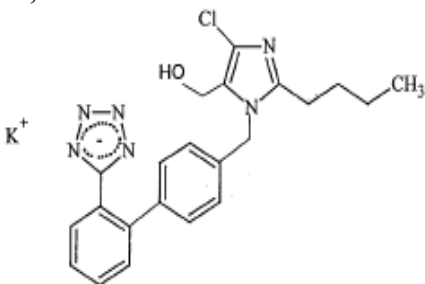
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : losartan potassique  
Nom chimique : 2-Butyl-4-chloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]imidazole-5-methanol, sel monopotassique  
Formule moléculaire : C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O  
Poids moléculaire : 461,00

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le losartan potassique est une poudre cristalline hygroscopique fluide, blanche ou blanc cassé. Il est librement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool isopropylique et peu soluble dans l'acétonitrile

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à double aveugle, randomisée, croisée à 2 traitements, deux séquences, deux périodes, à dose unique, a été menée en utilisant les comprimés de Bio-LOSARTAN à 100 mg pelliculés (Pharmapar Inc.) contre les comprimés COZAAR® de Merck Frosst Canada Ltée., à 100 mg chez des 39 volontaires sains de sexe masculin sous conditions de jeûne.

#### SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Losartan (1 x 100 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence**	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	1058,18 1094,28 (25,1)	1073,85 1118,04 (28,8)	98,5	93,4 - 103,9
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	1081,34 1117,26 (24,7)	1094,18 1138,16 (28,5)	98,8	93,9 - 104,0
C <sub>max</sub> (ng.h/mL)	647,95 720,66 (50,1)	645,25 708,51 (45,4)	100,4	86,4 - 116,7
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,32 (55,4)	1,17 (46,5)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	2,44 (64,5)	2,25 (31,4)		

\* Comprimés Bio-LOSARTAN à 100 mg, de Biomed Pharma

\*\*Comprimé Cozaar s à 100 mg, (Merck Frosst Canada Ltd./Merck Frost Canada Ltée.) , achetés au Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

**Hypertension chez les adultes**  
**Données démographiques et protocoles d'étude**

**Tableau 3 – Résumé des données démographiques des adultes hypertendus ayant participé aux études cliniques à double insu et contrôlées par placebo**

No de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe (%)
011	Étude à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle, contrôlée par placebo	Administration orale, 1 f.p.j.  Groupes de traitement : Losartan 10, 25, 50, 100, 150 mg  Énalapril 20 mg et placebo du losartan  Durée : 8 semaines de traitement à double insu	576	53,1 (22 à 88 ans)	Hommes : 66 Femmes : 34
021	Étude à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle, contrôlée par placebo	Administration orale, 1 ou 2 f.p.j.  Groupes de traitement : <u>Losartan 50 mg 1 f.p.j.</u> <u>Losartan 100 mg 1 f.p.j.</u> <u>Losartan 50 mg 2 f.p.j.</u> <u>Placebo du losartan</u>  Durée : 4 semaines de monothérapie à double insu	122	53,5 (28 à 76 ans)	Hommes : 68 Femmes : 32
050	Étude à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle, contrôlée par placebo	Administration orale, 1 f.p.j.  <u>Groupes de traitement :</u> Placebo  Losartan 50 mg/placebo  Losartan 50 mg/losartan 100 mg (possibilité d'augmenter la dose du losartan à 100 mg après 6 semaines)  <u>Durée</u> : 12 semaines de traitement à double insu	366	54 (26 à 78 ans)	Hommes : 64 Femmes : 36

No de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe (%)
054	Étude à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle, contrôlée par placebo	Administration orale, 1 f.p.j.  Groupes de traitement :  Placebo  Losartan 50 mg  HCTZ 12,5 mg  Losartan 50 mg/HCTZ 6,25 mg  Losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg  Durée : 12 semaines de traitement à double insu	703	52,8 (21 à 79 ans)	Hommes : 60 Femmes : 40
065	Étude à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle, contrôlée par placebo	Administration orale, 1 ou 2 f.p.j.  Placebo  Losartan 25 mg 1 f.p.j.  Losartan 50 mg 1 f.p.j.  Losartan 25 mg 2 f.p.j.  <u>Durée</u> : 12 semaines de traitement à double insu	428	54 (24 à 79 ans)	Hommes : 65 Femmes : 35

f.p.j. = fois par jour

## Résultats des études

**Tableau 4 – Résultats relatifs à l’efficacité du losartan par rapport au placebo dans des études contrôlées menées à double insu auprès de patients ambulatoires**

N° de l'étude	Traitement (posologie en mg)	TAD moyenne initiale (E.T.) mmHg	Variation moyenne ajustée de la TAD	vs placebo	Paramètre d'efficacité (durée)
011	Placebo	103,3 (3,8)	-5,3	–	TADdéc. (8 semaines)
	Losartan 25 mg 1 f.p.j.	103,3 (3,7)	-6,4	NS	
	Losartan 50 mg 1 f.p.j.	104,1 (3,7)	-10,1	**	
	Losartan 100 mg 1 f.p.j.	104,1 (4,3)	-9,9	**	
021	Placebo	100,3 (3,6)	-2,1	–	TADass. (4 semaines)
	Losartan 50 mg 1 f.p.j.	100,0 (4,6)	-6,7	*	
	Losartan 100 mg 1 f.p.j.	101,1 (4,8)	-9,7	**	
	Losartan 50 mg 2 f.p.j.	101,4 (4,7)	-8,6	**	
021	Placebo	94,8 (5,9)	-0,8	–	SATA 24 h TAD moyenne (4 semaines)
	Losartan 50 mg 1 f.p.j.	94,0 (6,9)	-5,6	**	
	Losartan 100 mg 1 f.p.j.	93,8 (6,0)	-7,1	**	
	Losartan 50 mg 2 f.p.j.	94,4 (6,9)	-9,0	**	
050	Placebo	101,3 (4,9)	-4,5	–	TADass. (12 semaines)
	Losartan 50 mg 1 f.p.j.	102,1 (5,1)	-7,9	**	
	Losartan 50/100 mg 2 f.p.j.	102,2 (5,0)	-8,6	**	
054	Placebo	101,3 (5,3)	-4,0	–	TADass. (12 semaines)
	Losartan 50 mg 1 f.p.j.	100,9 (5,0)	-9,0	**	
065	Placebo	101,3 (5,1)	-2,1	–	TADass. (12 semaines)
	Losartan 25 mg 1 f.p.j.	101,8 (5,5)	-5,9	**	
	Losartan 50 mg 1 f.p.j.	102,3 (6,3)	-6,6	**	

NS Différence non significative sur le plan statistique

\* Différence significative sur le plan statistique,  $p \leq 0,05$

\*\* Différence significative sur le plan statistique,  $p \leq 0,01$

TADass. : tension artérielle diastolique en position assise

TADdéc. : tension artérielle diastolique en décubitus

SATA : Surveillance ambulatoire de la tension artérielle

f.p.j. : fois par jour

Les effets antihypertensifs du losartan potassique ont été démontrés principalement dans cinq études contrôlées par placebo d’une durée de 6 à 12 semaines (études 011, 021, 050, 054 et 065) utilisant des posologies de 10 à 150 mg par jour administrées à des patients dont la tension artérielle diastolique de départ se situait entre 95 et 115 mmHg. Ces études ont permis de comparer deux posologies (50-100 mg/jour) à raison d’une ou deux fois par jour, l’effet maximal et l’effet minimal et la réponse en fonction du sexe, de l’âge et de la race.

L’analyse des sous-groupes de patients selon l’âge, le sexe et la race a montré que les hommes et les femmes ainsi que les patients de 65 ans et plus et ceux de moins de 65 ans ont généralement des réponses similaires. L’effet du losartan potassique a été légèrement moins prononcé chez les patients de race noire (une population qui présente généralement un faible taux de rénine).

L’effet du losartan est substantiel dès la première semaine du traitement, mais dans certaines études, l’effet maximal n’a été observé qu’après 3 à 6 semaines.

## Étude RENAAL

### Données démographiques et protocole d'étude

**Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
147	Étude multinationale, à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo (traitement antihypertensif traditionnel excluant les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'AI)	Administration orale Losartan 50 mg, 1 fois par jour et augmentation de la dose du losartan jusqu'à 100 mg  Placebo correspondant  Durée : Suivi moyen de 3,4 ans	1513	60 ans  (31 à 74 ans)	Hommes : 956  (31 à 74 ans)  Femmes : 557  (34 à 73 ans)

### Résultats de l'étude

**Tableau 6 – Résultats de l'étude RENAAL**

Paramètre	Groupe losartan (n = 751)		Groupe placebo (n = 762)		p	Réduction du risque % (IC à 95 %)
	N°	%	N°	%		
Paramètre principal composé*	327	(43,5)	359	(47,1)	0,022	16,1 (2 à 28)
Augmentation du simple au double de la concentration de créatinine sérique	162	(21,6)	198	(26,0)	0,006	25,3 (8 à 39)
Insuffisance rénale au stade terminal	147	(19,6)	194	(25,5)	0,002	28,6 (11 à 42)
Décès	158	(21,0)	155	(20,3)	0,884	-1,7 (-27 à 19)

\*Le paramètre principal correspondait au délai avant la survenue du premier événement parmi les suivants : augmentation du simple au double de la concentration de créatinine sérique, insuffisance rénale au stade terminal (nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale) ou décès.

L'étude RENAAL (*Reduction of Endpoints in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus [NIDDM] with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan*) était une vaste étude multicentrique, menée à l'échelle internationale, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, auprès de 1 513 patients hypertendus présentant un diabète de type 2 et une protéinurie (751 ont reçu losartan potassique). Le but de l'étude était de démontrer les effets protecteurs du losartan potassique sur la fonction rénale indépendamment des bienfaits du médicament sur la maîtrise de la tension artérielle. En vue d'atteindre cet objectif, l'étude avait été conçue de façon à obtenir une maîtrise équivalente de la tension artérielle dans les deux groupes. Les patients présentant une protéinurie et un taux de créatinine sérique compris entre 1,3 et 3,0 mg/dL ont été répartis au hasard et ont reçu soit le losartan potassique à la dose de 50 mg, une fois par jour, augmentée en fonction de la réponse de la tension artérielle, soit un placebo, en



plus d'un traitement antihypertensif traditionnel excluant les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II. Les investigateurs ont été informés d'augmenter la dose du médicament à l'étude à 100 mg, une fois par jour, dans les cas appropriés; 72 % des patients ont pris la dose quotidienne de 100 mg pendant la plus grande partie du traitement avec le médicament à l'étude. D'autres antihypertenseurs (diurétiques, bloqueurs des canaux calciques, alpha-bloquants et bêta-bloquants ou médicaments à action centrale) pouvaient être ajoutés au traitement dans les deux groupes selon les besoins. Les patients ont été suivis pendant environ 5 ans (moyenne de 3,4 ans).

Les principaux critères d'admission de l'étude RENAAL étaient les suivants : diabète de type 2 défini comme 1) un diabète diagnostiqué après l'âge de 30 ans, 2) pas de prise d'insuline durant les 6 mois suivant le diagnostic et 3) pas d'antécédents d'acidocétose. Les patients devaient être âgés de 31 à 70 ans, devaient présenter un taux de créatinine sérique entre 1,3 mg/dL (1,5 pour les hommes de plus de 60 kg) et 3,0 mg/dL, ainsi qu'un rapport albumine:créatinine des premières urines du matin  $\geq$  300 mg/g (ou une protéinurie > 500 mg/24 h). Les patients pouvaient être normotendus ou hypertendus.

Les principaux critères d'exclusion de l'étude RENAAL comprenaient le diabète de type 1, des antécédents d'insuffisance cardiaque, des antécédents d'infarctus du myocarde ou un pontage aortocoronarien au cours du dernier mois précédant l'étude, un accident vasculaire cérébral ou une angioplastie coronarienne transluminale percutanée dans les 6 mois précédant l'étude ou un accident ischémique transitoire au cours de l'année précédant l'étude, des antécédents connus ou un diagnostic récent de néphropathie non diabétique comme une glomérulonéphrite chronique ou une polykystose rénale, et un diabète non maîtrisé (HbA1c > 12 %).

Le paramètre principal de l'étude regroupait les éléments suivants : augmentation du simple au double de la concentration de créatinine sérique, insuffisance rénale au stade terminal (nécessitant le recours à une hémodialyse ou à une transplantation rénale) ou décès. Les résultats de l'étude ont montré que le traitement avec le losartan potassique (327 événements, 43,5 %) comparativement au placebo (359 événements, 47,1 %) a entraîné une réduction de 16,1 % du risque de survenue des événements composant le paramètre principal ( $p = 0,022$ ). Pour ce qui est des composantes individuelles du paramètre principal, les résultats ont également montré une réduction significative du risque chez les patients traités avec le losartan potassique comparativement au placebo, soit de 25,3 % pour l'augmentation du simple au double de la concentration de créatinine sérique (21,6 % vs 26,0 %,  $p = 0,006$ ) et de 28,6 % pour l'insuffisance rénale au stade terminal (19,6 % vs 25,5 %,  $p = 0,002$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe losartan et le groupe placebo (21,0 % et 20,3 %, respectivement) quant à la mortalité toutes causes.

Les paramètres secondaires de l'étude étaient les suivants : variation de la protéinurie, évolution de la néphropathie et événements regroupés de morbidité et de mortalité cardiovasculaires (hospitalisation pour insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable ou décès d'origine cardiovasculaire). Pour ce qui est de la variation de la protéinurie, les résultats ont montré une réduction moyenne de 34,3 % dans le groupe de patients traités avec le losartan potassique ( $p < 0,001$ ) au cours d'une période moyenne de 3,4 ans. En ce qui concerne l'évolution de la néphropathie, le traitement avec le losartan potassique a entraîné une réduction de 13,9 % de la détérioration de la fonction rénale ( $p = 0,01$ ) durant la phase de traitement, calculée d'après la valeur inverse de la créatinine sérique.

Dans cette étude, le losartan potassique a été généralement bien toléré, comme en témoigne le taux d'abandon du traitement en raison d'événements indésirables qui est semblable à celui observé avec le placebo. L'étude comportait un paramètre tertiaire, soit l'évaluation de la qualité de vie. Les résultats de

cette analyse permettent de supposer qu'il n'y a eu aucune différence entre les deux groupes quant à la qualité de vie.

## Indication chez les enfants

## Données démographiques et protocole d'étude

**Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
227	Étude à double insu, avec répartition aléatoire, évaluant la réponse en fonction de la dose du losartan chez des enfants présentant une hypertension diastolique	Administration orale, 1 fois par jour Losartan 2,5 mg, 25 mg ou 50 mg pour les patients pesant < 50 kg Losartan 5 mg, 50 mg ou 100 mg pour les patients pesant ≥ 50 kg Durée : 3 semaines de traitement à double insu	177	12 ans (6 à 16 ans)	Garçons : 99 Filles : 78

## Résultats de l'étude

**Tableau 8 – Étude de la réponse en fonction de la dose de losartan chez des enfants : Résumé des réponses à la dose ajustée en fonction du poids (analyse selon l'intention de traiter)**

Dose	N	Jour 1	Jour 15	Jour 22	Variation moyenne (jour 15 – jour 1) [É.T.]	Variation moyenne (jour 22 – jour 1) [É.T.]	IC à 95 % pour la variation moyenne (jour 22 – jour 1)
Faible (2,5/5 mg)	70	87,92	80,80	81,91	-7,12 (6,47)	-6,01 (7,61)	-7,82, 4,19
Moyenne (25/50 mg)	40	89,38	78,40	77,73	-10,98 (8,66)	-11,65 (9,08)	-14,55, -8,75
Élevée (50/100 mg)	64	88,80	78,56	76,59	-10,24 (9,14)	-12,21 (8,86)	-14,42, -10,00

N = Patients pour lesquels on avait des mesures au départ (jour 1) et après l'instauration du traitement

É.T. = Écart type

Variation moyenne = Mesure au jour 15 (ou 22) moins mesure au jour 1

IC = Intervalle de confiance

Dans une étude clinique auprès de 177 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les sujets dont le poids se situait entre  $\geq 20$  kg et  $< 50$  kg ont reçu une dose quotidienne de losartan de 2,5, 25 ou 50 mg et ceux dont le poids était  $\geq 50$  kg ont reçu une dose quotidienne de losartan de 5, 50 ou 100 mg. L'administration monoquotidienne de losartan a entraîné une réduction de la tension artérielle diastolique lors de l'effet minimal qui était proportionnelle à la dose. La réponse en fonction de la dose a été observée dans tous les sous-groupes (p. ex. âge, classification de Tanner, sexe et race). L'évaluation de la réponse en fonction de la dose moyenne ajustée en fonction du poids indique qu'une dose de départ de losartan de 0,75 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par jour est appropriée. Cependant, les doses

évaluées les plus faibles, soit 2,5 mg et 5 mg, correspondant à une posologie quotidienne moyenne de 0,07 mg/kg, n'ont pas semblé procurer un effet antihypertensif cohérent. Dans cette étude, le losartan potassique à des doses pouvant atteindre une posologie moyenne quotidienne de 1,44 mg/kg (maximum de 100 mg) une fois par jour a été généralement bien toléré chez les enfants hypertendus.

Dans l'ensemble, on n'a pas décelé de différences significatives quant à l'effet antihypertensif du losartan lorsque les patients ont été évalués selon l'âge (< 12 ans et ≥ 12 ans) ou le sexe. Bien qu'on ait observé une réduction de la tension artérielle chez tous les groupes raciaux évalués, le nombre d'enfants de race autre que la race blanche inscrits à l'étude était trop faible pour qu'on puisse comparer la réponse en fonction de la dose dans les sous-groupes raciaux autres que la race blanche.

### **Étude LIFE**

L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) est une étude multicentrique, à double insu et avec répartition aléatoire ayant comparé des traitements comportant la prise du losartan potassique à celle de l'aténolol chez 9 193 patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) confirmée à l'ECG. Le paramètre principal de l'étude regroupait les événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, AVC non fatal et infarctus du myocarde (IM) non fatal. Une différence relative de 15 % au niveau du paramètre principal a été retenue pour démontrer la supériorité entre les groupes de traitement, avec une puissance de 80 %. Un événement composant le paramètre principal s'est produit chez 11 % des patients du groupe recevant le losartan potassique et chez 13 % des patients du groupe recevant l'aténolol, entraînant une différence relative de 13 % (risque relatif ajusté de 0,87 [IC : 0,77-0,98] et  $p = 0,021$ ).

Les composantes individuelles du paramètre principal n'ont pas uniformément confirmé le résultat global. La différence entre les groupes était principalement le résultat d'un effet du traitement sur l'AVC. Le traitement à base de losartan potassique a réduit de 25 % le risque d'AVC, comparativement au traitement à base d'aténolol ( $p = 0,001$ ) [voir la figure 1 et le tableau 5]. Une tendance non significative en faveur du traitement à base de losartan potassique a été observée pour la composante « mortalité cardiovasculaire ». Quant à la composante « infarctus du myocarde », une différence non significative a été observée en faveur du traitement à base d'aténolol. Même si les résultats de l'étude LIFE se sont révélés favorables au losartan potassique par rapport à l'aténolol pour ce qui est des événements regroupés du paramètre principal, aucune étude de confirmation ne vient corroborer ces résultats.

D'après l'analyse selon le protocole, qui excluait les patients ayant enfreint gravement le protocole et qui censurait les données des patients 14 jours après l'arrêt définitif du traitement à l'étude ou 14 jours après le début d'un traitement interdit, les résultats obtenus au regard du paramètre principal concordaient sans toutefois atteindre le seuil de signification statistique (risque relatif : 0,865; IC à 95 % : 0,748-1,002;  $p = 0,053$ ).

La puissance statistique de l'analyse selon le protocole était inférieure à celle de l'analyse selon l'intention de traiter, car environ un tiers des événements avaient été exclus. Des patients hypertendus de 55 à 80 ans ayant reçu ou non un traitement antérieur contre l'hypertension et présentant des signes d'HVG à l'ECG ont été inclus dans l'étude. Selon l'étude NHANES III, la prévalence de l'HVG confirmée à l'ECG chez les patients hypertendus dans la population générale, qui était semblable à celle observée chez les sujets de l'étude LIFE, est de 12,8 % chez les patients de race blanche et de 26,8 % chez les patients de race noire. Les patients suivants ont été exclus de l'étude : patients atteints d'hypertension secondaire; patients ayant subi un infarctus du myocarde ou un AVC au cours des six mois précédents; patients atteints d'angine de poitrine nécessitant un traitement au moyen d'un bêta-

bloquant ou d'un bloqueur des canaux calciques; patients présentant une insuffisance cardiaque ou une fraction d'éjection du ventricule gauche de 40 % ou moins; patients présentant une affection qui, de l'avis du médecin traitant, nécessite un traitement au moyen du losartan ou d'un autre antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II de type I, de l'aténolol ou d'un autre bêta-bloquant, d'hydrochlorothiazide ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le losartan potassique à 50 mg (n = 4 605) ou de l'aténolol à 50 mg (n = 4 588), une fois par jour. Dans les cas où les valeurs cibles de la tension artérielle (< 140/90 mmHg) n'étaient pas atteintes, on a d'abord ajouté de l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) puis, au besoin, on a augmenté la dose du losartan potassique ou de l'aténolol à 100 mg une fois par jour. Si nécessaire, il était possible de recourir à d'autres traitements antihypertensifs (p. ex. augmentation de la dose d'hydrochlorothiazide à 25 mg ou ajout d'un autre diurétique, de bloqueurs des canaux calciques, d'alpha-bloquants ou de médicaments à action centrale, mais non d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de bêta-bloquants) pour atteindre les valeurs cibles de la tension artérielle.

Parmi les 9 193 patients répartis au hasard, 54 % étaient des femmes et 6 % étaient de race noire. L'âge moyen était de 67 ans, 62 % des patients étant âgés de 65 ans ou plus. Au début de l'étude, 13 % des patients étaient diabétiques, 14 % étaient atteints d'hypertension systolique isolée, 16 %, d'une maladie coronarienne et 8 %, d'une maladie vasculaire cérébrale. On n'a observé aucune différence significative entre les deux groupes quant aux caractéristiques démographiques et cliniques et aux antécédents médicaux notés au début de l'étude. La tension artérielle moyenne initiale s'élevait à 174/98 mmHg dans les deux groupes de traitement. La durée moyenne du suivi a été de 4,8 ans. À la fin de l'étude ou à la dernière visite avant la survenue d'un événement composant le paramètre principal, 77 % des patients appartenant au groupe recevant le losartan potassique et 73 % de ceux appartenant au groupe recevant l'aténolol continuaient de prendre le médicament à l'étude. Parmi les patients ayant continué de prendre le médicament à l'étude, les doses moyennes du losartan potassique et d'aténolol étaient toutes deux d'environ 80 mg/jour; 15 % des patients prenaient de l'aténolol ou du losartan en monothérapie et 77 % prenaient également de l'hydrochlorothiazide (à raison d'une dose moyenne de 20 mg/jour dans chaque groupe). La baisse de la tension artérielle mesurée lors de l'effet minimal du médicament était similaire dans les deux groupes de traitement; la tension artérielle n'a toutefois été mesurée à aucun autre moment de la journée. À la fin de l'étude ou à la dernière visite avant la survenue d'un événement composant le paramètre principal, la tension artérielle moyenne était de 144,1/81,3 mmHg dans le groupe recevant le losartan et de 145,4/80,9 mmHg dans celui recevant l'aténolol. La différence de 1,3 mmHg quant à la tension artérielle systolique était significative ( $p < 0,001$ ) alors que celle de 0,4 mmHg quant à la tension artérielle diastolique ne l'était pas ( $p = 0,098$ ).

Les résultats obtenus pour le paramètre principal et ses composantes sont illustrés à la figure 1.

**Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier (observation) — Composantes regroupées du paramètre principal**

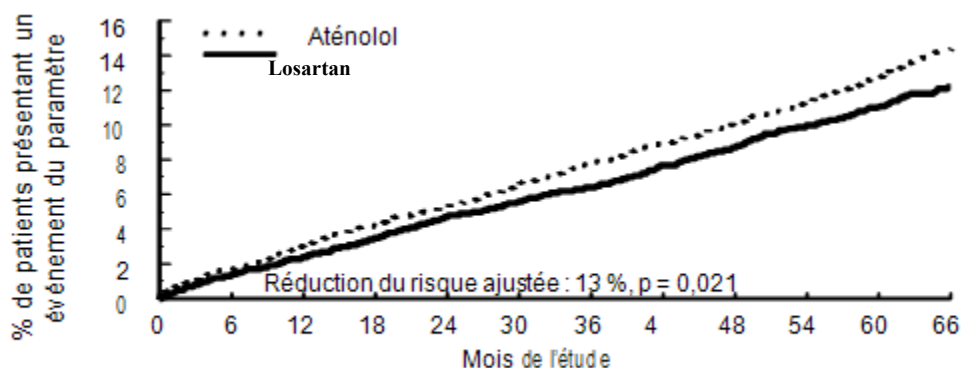


Figure 1. Estimations Kaplan-Meier des événements du paramètre principal quant au moment de la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire, d'un AVC non fatal ou d'un infarctus du myocarde non fatal, dans les groupes ayant reçu du losartan potassique ou de l'aténolol.

La réduction du risque a été ajustée en fonction de l'indice de risque de Framingham obtenu au début de l'étude et du degré d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG.

Le tableau 9 illustre aussi les résultats obtenus pour les composantes du paramètre principal et celles des paramètres secondaires. On peut voir que les résultats du paramètre principal ont atteint le seuil de signification statistique, presque entièrement en raison de la composante « AVC ».

**Tableau 9 – ÉTUDE LIFE : Composantes regroupées du paramètre principal et composantes individuelles**

	Traitement à base de losartan (n = 4 605)	Traitement à base d'aténolol (n = 4 588)	Réduction du risque relatif †	IC à 95 %	p
	Nombre d'événements (%)	Nombre d'événements (%)			
Composantes regroupées du paramètre principal	508 (11)	588 (13)	13 %	2 % à 23 %	0,021
Composantes du paramètre principal (en tant que premier événement)					
AVC (non fatal) ‡	209 (4,5)	286 (6,2)			
Infarctus du myocarde (non fatal) ‡	174 (3,8)	168 (3,7)			
Mortalité cardiovasculaire	125 (2,7)	134 (2,9)			
Paramètres secondaires (en tout temps durant l'étude)					
AVC (fatal/non fatal)	232 (5)	309 (7)	25 %	11 % à 37 %	0,001
Infarctus du myocarde (fatal/non fatal)	198 (4)	188 (4)	-7 %	-13 % à 12 %	0,491
Mortalité cardiovasculaire	204 (4)	234 (5)	11 %	-7 % à 27 %	0,206
Causée par une maladie coronarienne	125 (3)	124 (3)	-3 %	-32 % à 20 %	0,839
Causée par un AVC	40 (1)	62 (1)	35 %	4 % à 67 %	0,032
Autre §	39 (1)	48 (1)	16 %	-28 % à 45 %	0,411

† Ajusté en fonction de l'indice du risque de Framingham obtenu au début de l'étude et du degré d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG.

‡ Premier événement signalé; dans certains cas, le patient est décédé après le signalement de l'événement.

§ Décès causé par une insuffisance cardiaque, une maladie vasculaire non coronarienne ou une embolie pulmonaire, ou décès d'origine cardiovasculaire autre que l'AVC ou la maladie coronarienne.

Bien que les résultats de l'étude LIFE se soient révélés en faveur du traitement à base de losartan potassique, par rapport au traitement à base d'aténolol, quant à l'AVC, il importe de rappeler que l'AVC était un paramètre secondaire dans l'étude LIFE. Une différence a été observée entre les groupes quant au nombre de patients ayant subi un AVC qui présentaient également une fibrillation auriculaire : 13,4 % dans le groupe ayant reçu du losartan potassique et 20,5 % dans le groupe ayant reçu l'aténolol.

Les autres paramètres cliniques de l'étude LIFE étaient les suivants : mortalité totale, hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque ou d'une angine de poitrine, interventions de revascularisation coronarienne ou périphérique et arrêt cardiaque avec réanimation. Aucune différence significative n'a été observée quant à la fréquence de ces événements entre le groupe losartan potassique et le groupe aténolol.

Dans l'étude LIFE, les patients de race noire afro-américains ayant reçu un traitement à base d'aténolol présentaient un risque plus faible de subir les événements composant le paramètre principal que les patients du même groupe ethnique ayant reçu un traitement à base de losartan. Dans le sous-groupe de patients de race noire afro-américains (n = 533), on a observé 29 événements du paramètre principal chez les 263 patients ayant reçu l'aténolol (11 %, soit 26 pour 1 000 patients-années) et 46 événements du paramètre principal chez les 270 patients ayant reçu du losartan potassique (17 %, soit 42 pour 1 000 patients-années). Ces résultats n'ont pas pu être expliqués par des différences autres que la race ou par un quelconque déséquilibre entre les groupes de traitement. De plus, la baisse de la tension artérielle obtenue dans les deux groupes de traitement était similaire chez les patients de race noire afro-américains et les patients appartenant à une autre race. Les résultats relatifs à l'AVC étaient en faveur du traitement à base d'aténolol chez les patients de race noire afro-américains. L'étude LIFE ne fournit aucune donnée probante montrant que les effets bénéfiques du traitement à base de losartan sur la réduction du risque d'événements cardiovasculaires chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche s'appliquent aux patients de race noire afro-américains.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

À la suite de l'administration orale du losartan potassique chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère ou modérée, l'aire sous la courbe du losartan et celle de son métabolite actif E-3174 ont été environ 5 fois et 1,7 fois, respectivement, plus grandes que celles observées chez des jeunes volontaires masculins en bonne santé. Chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, la clairance plasmatique totale du losartan a été environ 50 % plus faible que chez les hommes jeunes en bonne santé, et la biodisponibilité du médicament après l'administration orale a été environ deux fois plus élevée.

Dans une étude contrôlée de huit semaines regroupant des patients hypertendus qui avaient été traités au moyen d'un inhibiteur de l'ECA et qui avaient présenté de la toux, la fréquence de cet effet secondaire chez les patients traités avec le losartan potassique a été semblable à celle observée chez les sujets qui avaient reçu de l'hydrochlorothiazide, et significativement plus faible que celle signalée chez les patients qui avaient repris un inhibiteur de l'ECA. En outre, les résultats d'une analyse globale de plusieurs études cliniques menées à double insu auprès de 4 131 patients ont révélé que la fréquence de la toux signalée spontanément par les patients traités avec le losartan potassique seul (n = 2 085; 3,1 %) ou avec le losartan potassique plus de l'hydrochlorothiazide (n = 858; 2,6 %) a été semblable à celle des patients recevant un placebo (n = 535; 2,6 %) ou de l'hydrochlorothiazide seul (n = 271; 4,1 %), alors que la fréquence observée chez les patients qui ont pris un inhibiteur de l'ECA (n = 239) a été de 8,8 %.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La DL<sub>50</sub> orale du losartan potassique chez les souris mâles est de 2 248 mg/kg (6 744 mg/m<sup>2</sup>). Une mortalité importante a été observée chez les souris et les rats après l'administration par voie orale de 1 000 mg/kg (3 000 mg/m<sup>2</sup>) et de 2 000 mg/kg (11 800 mg/m<sup>2</sup>), respectivement (voir le tableau 10).

**Tableau 10 – Toxicité aiguë**

Voie d'administration	Espèce	Sexe	Valeurs de la DL <sub>50</sub>	Dose maximale tolérée
Intrapéritonéale	Souris	Femelle	–	> 160 mg/kg à < 400 mg/kg
		Mâle	–	
	Rat	Femelle	–	> 100 mg/kg à < 200 mg/kg
		Mâle	–	
Étude Intrapéritonéale avec le métabolite actif du losartan, E-3174 (L-158,641)	Souris	Femelle	441,3 mg/kg	–
Orale	Souris	Femelle	2 248 mg/kg	500 mg/kg à 1 000 mg/kg
		Mâle		
	Rat	Femelle	–	~ 1 000 mg/kg
		Mâle	–	
	Chien	Femelle	–	> 160 mg/kg à < 320 mg/kg
		Mâle	–	

### Toxicité chronique

La toxicité du losartan potassique a été évaluée dans une série d'études portant sur l'administration de doses multiples par voie orale pendant une période allant jusqu'à trois mois chez des singes et jusqu'à un an chez des rats et des chiens. Aucune observation ne laisse présumer que l'administration aux doses thérapeutiques devrait être évitée (voir le tableau 11).

**Tableau 11 – Toxicité chronique a) Administration orale**

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD [SD] BR)	5 semaines	12 M + 12 F	0, 15, 45, 135	<p><b>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution du gain pondéral.</p> <p><b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution de la numération érythrocytaire.</p> <p><b>Toutes les doses chez les mâles :</b> réduction du poids cardiaque.</p> <p><b>Groupes à doses élevées :</b> légère augmentation de l'azote uréique sanguin; lésions gastriques en foyer.</p> <p><b>Groupes à doses moyennes et à doses élevées :</b> légère augmentation des chlorures sériques.</p> <p><b>Toutes les doses :</b> légère augmentation de la glycémie.</p>
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD [SD] BR)	14 semaines	17 M + 17 F	0, 15, 45, 135	<p><b>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution du taux de gain pondéral; augmentation de l'azote uréique sanguin; nette évidence de lésions en foyer de la muqueuse gastrique.</p> <p><b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire; augmentation du taux de cholestérol; alcalinisation de l'urine.</p> <p><b>Toutes les doses chez les mâles :</b> réduction du poids cardiaque.</p> <p><b>Doses élevées chez les femelles :</b> augmentation de l'azote uréique sanguin.</p> <p><b>Groupes à doses élevées :</b> hausse des taux sériques de sodium, de chlorures ou de potassium.</p>



Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD [SD] BR)	53 semaines	30 M + 30 F	0, 15, 45, 135	<p><b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire (25<sup>e</sup> semaine); légère hausse du taux sérique de phosphore (25<sup>e</sup> semaine); érosions en foyer de la muqueuse glandulaire de l'estomac (également observées chez un mâle ayant reçu une dose faible).</p> <p><b>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :</b> augmentation de l'azote uréique sanguin; diminution du poids cardiaque et du poids du cœur par rapport au poids du cerveau (à l'autopsie effectuée à la fin de l'étude), très légère hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires (à l'autopsie effectuée au cours de l'étude).</p> <p><b>Doses élevées chez les femelles :</b> augmentation de l'azote uréique sanguin; diminution du poids cardiaque absolu et du poids du cœur par rapport au poids du cerveau (à l'autopsie effectuée au cours de l'étude).</p> <p><b>Doses moyennes et doses élevées chez les femelles :</b> légère diminution de la consommation d'aliments; légère diminution des paramètres érythrocytaires (39<sup>e</sup> semaine pour les doses élevées, 39<sup>e</sup> et 51<sup>e</sup> semaines pour les doses moyennes).</p> <p><b>Toutes les femelles :</b> diminution des taux sériques de triglycérides.</p> <p><b>Tous les groupes :</b> réduction de la protéinurie; très légère hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires; diminution de la fréquence et de la gravité des néphrites chroniques spontanées.</p> <p><b>Groupes à doses moyennes et à doses élevées :</b> salivation après l'administration de la dose (11<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> semaines).</p> <p><b>Groupes à doses élevées :</b> diminution du gain pondéral.</p>
Chien (Beagle)	5 semaines	4 M + 4 F	0, 15, 45, 135	<p><b>Tous les groupes :</b> troubles gastro-intestinaux (vomissements, selles anormales, recherche positive de sang occulte dans les fèces).</p> <p>Aucune mortalité, aucune modification dans le poids corporel, la consommation d'aliments, les analyses d'urine, la biochimie du sang ou les paramètres hématologiques n'ont été reliées au traitement. Aucune observation post-mortem n'a été reliée au traitement.</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien (Beagle)	14 semaines	5 M + 5 F	0, 5, 25, 125	<p><b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution des paramètres érythrocytaires.</p> <p><b>Groupes à doses élevées :</b> signes de toxicité gastro-intestinale (vomissements, couleur et consistance anormales des selles, sang occulte dans les fèces); légère diminution du poids cardiaque.</p> <p><b>Groupes à doses moyennes :</b> ptyalisme et vomissements. Aucun effet relié au traitement sur le poids corporel, la consommation d'aliments, la pathologie clinique, l'électrocardiographie, les examens physiques, l'ophtalmoscopie, ou les résultats des examens macroscopique et microscopique post-mortem.</p>
Chien (Beagle)	53 semaines	8 M + 8 F	0, 5, 25, 125	<p><b>Groupes à doses élevées :</b> ptyalisme avant ou après l'administration de la dose; vomissements occasionnels et changements de couleur et de consistance des selles.</p> <p><b>Groupes à doses moyennes et à doses élevées :</b> augmentations sporadiques et isolées de l'ALAT sérique.</p> <p>Aucune modification reliée au traitement dans le poids corporel ou la consommation d'aliments, les résultats ophtalmologiques ou les paramètres électrocardiographiques, hématologiques ou urinaires. Aucune mortalité n'a été reliée au traitement.</p>
Singe (Rhésus [ <i>Macaca mulatta</i> ])	14 semaines	4 M + 4 F	0, 20, 100, 300	<p><b>Groupes à doses élevées :</b> légère diminution des paramètres érythrocytaires (8<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> semaines); légère baisse de l'azote uréique sanguin (11<sup>e</sup> semaine); augmentation des taux d'angiotensine II (24 heures après l'administration de la dose); selles goudroneuses et petites lésions en foyer, déprimées et rouges, dans l'estomac ou l'intestin grêle (à l'autopsie).</p> <p>Aucune modification reliée au traitement dans les signes physiques, la mortalité, la consommation d'aliments, le poids corporel, les résultats des examens ophtalmologiques ou des analyses d'urine. Aucun changement relié au traitement dans le poids des organes.</p>

**Tableau 11 – Toxicité chronique (suite)****b) Administration intraveineuse**

Espèce	Durée	Nombre d'animaux	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD [SD] BR)	16 jours	15 M + 15 F	0, 0,92, 4,59, 9,17	<b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite.  Aucun décès ou signe clinique reliés au traitement; aucune modification reliée au traitement dans le gain pondéral, la consommation d'aliments, les résultats des examens ophtalmologiques, la biochimie du sang ou les analyses d'urine.
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD [SD] BR)	15 jours	15 M + 15 F	0, 1, 5, 10 <sup>†</sup>	<b>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution du poids corporel.  Tous les groupes : légère réduction du poids cardiaque; légère diminution du poids corporel moyen final.  Aucun effet relié au traitement sur la consommation d'aliments, les résultats des examens ophtalmologiques et hématologiques, l'évaluation de la biochimie du sang ou les analyses d'urine.
Chien (Beagle)	17 jours	4 M + 4 F	0, 0,92, 4,59,9,17	Aucun décès, aucun signe clinique et aucun changement reliés au traitement dans le gain résultats ophtalmologiques, électrocardiographiques, hématologiques, biochimiques ou urinaires.  Aucune modification reliée au traitement dans le poids des organes. Aucune modification majeure aux examens microscopiques.
Chien (Beagle)	15 jours	4 M + 4 F	0, 1, 5, 10 <sup>†</sup>	Aucun décès, aucun signe clinique et aucun changement reliés au traitement dans le gain pondéral, la consommation d'aliments, les résultats ophtalmologiques, électrocardiographiques, hématologiques, biochimiques ou urinaires.  traitement dans le poids des organes. Aucune modification majeure aux examens microscopiques.

<sup>†</sup> E-3174 (L-158,641) : Principal métabolite pharmacologiquement actif du losartan.

**Reproduction**

La fertilité et la capacité reproductrice n'ont pas été affectées chez les rats mâles et femelles qui ont reçu par voie orale des doses de losartan potassique pouvant atteindre environ 150 et 300 mg/kg/jour, respectivement.

**Tératologie**

Dans les études chez les rats, le losartan potassique a entraîné des réactions défavorables chez le fœtus et le nouveau-né. Ces réactions sont, entre autres, une réduction du poids corporel, la mort et une toxicité rénale. Une analyse pharmacocinétique portant sur du plasma fœtal a mis en évidence des concentrations significatives du losartan et de son métabolite actif E-3174 (L-158,641) au 20e jour de la gestation alors qu'elles étaient négligeables au 15e jour. En outre, des concentrations significatives du losartan et de son métabolite actif ont été décelées dans le lait maternel des rates. D'après ces observations, les effets du

losartan potassique sur le fœtus et les rats nouveau-nés seraient attribuables à une exposition au médicament à la fin de la gestation et pendant la lactation.

### **Carcinogénèse**

Le losartan potassique ne s'est pas révélé carcinogène lorsqu'il a été administré aux posologies maximales tolérées chez des rats et des souris pendant 105 semaines (dose maximale de 270 mg/kg/jour) et 92 semaines (dose maximale de 200 mg/kg/jour), respectivement.

### **Mutagenèse**

On n'a observé aucun effet mutagène du losartan potassique au cours des épreuves de mutagenèse microbienne et de mutagenèse sur des cellules de mammifères V-79. En outre, on n'a pas observé de signe de génotoxicité directe dans les épreuves par élution alcaline *in vitro* et la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*. De même, aucune aberration chromosomique n'est apparue dans les cellules de la moelle osseuse chez des souris mâles ou femelles après l'administration par voie orale de doses toxiques pouvant atteindre 1 500 mg/kg (4 500 mg/m<sup>2</sup>). Par ailleurs, on n'a pas observé de signe de génotoxicité du métabolite actif dans les épreuves de mutagenèse microbienne, les épreuves par élution alcaline *in vitro* et la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*.

## RÉFÉRENCES

1. Brenner BM, Cooper ME, DeZeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snappin SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
2. Chan JCN, Critchley JAJH, Lappe JT, Raskin SJ, Snavely D, Goldberg AI, Sweet CS. Randomised, Double-blind, Parallel Study of the Anti-hypertensive Efficacy and Safety of Losartan Potassium Compared with Felodipine ER in Elderly Patients with Mild to Moderate Hypertension. *J Human Hypertens* 1995;9:765-771.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *The Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
4. Dahlöf B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY. Efficacy and Tolerability of Losartan Potassium and Atenolol in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:578-583.
5. Eberhardt RT, Kevak RM, Kang PM, Frishman WH. Angiotensin II Receptor Blockade: An Innovative Approach to Cardiovascular Pharmacotherapy. *J Clin Pharmacol* 1993; 33(11):1023-1038.
6. Ellis D. et al. Antihypertensive and Renoprotective Efficacy and Safety of Losartan; *AJH* 2004; 17:928-935.
7. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and Tolerability of Losartan Potassium, an Angiotensin II Receptor Antagonist, Compared With Hydrochlorothiazide, Atenolol, Felodipine ER, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Systemic Hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:793-795.
8. Goldberg M, Tanaka W, Barchowsky A, Bradstreet T, McCrea J, Lo MW, McWilliams E, Bjornsson T. Effects of Losartan on Blood Pressure, Plasma Renin Activity, and Angiotensin II in Volunteers. *Hypertension* 1993;21:704-713.
9. Julius SH, Halderman MHH, HBeevers GH, HDahlof BH, HDevereux RBH, HDouglas JGH, Edelman JMH, HHarris KEH, HKjeldsen SEH, H Nesbitt SH, HRandall OSH, HWright JT JrH. Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *HJ Am Coll Cardiol* 2004 Mar 17;43(6):1047-1055.
10. Lacourcière Y, Brunner H, Irwin R, Karlberg BE, Ramsay LE, Snavely DB, Dobbins TW, Faison EP, Nelson EB, Losartan Cough Study Group. Effects of modulators of the renin angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994;12(12):1387-1393.
11. Ohtawa M, Takayama F, Saitoh K, Yoshinaga T, Nakashima M. Pharmacokinetics and Biochemical Efficacy After Single and Multiple Oral Administration of Losartan, An Orally Active Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist, In Humans. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:290-297.
12. Shahinfar Sh. et al. A Double-Blind, Dose-Response Study of Losartan in Hypertensive Children, 1 *AJH* 2005; 18:183-190.
13. Weber MA, Byyny RL, Pratt JH, Faison EP, Snavely DB, Goldberg AI, Nelson EB. Blood Pressure Effects of the Angiotensin II Receptor Blocker, Losartan. *Arch Intern Med* 1995;155:405-411.
14. Monographie du produit : COZAAR® (Merck Frosst Canada Ltd.) .Date de révision: le 27 mars 2013, Numéro de contrôle : 161159

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSUMMATEUR**

**Pr Bio-LOSARTAN**

**Comprimés de losartan potassique**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Bio-LOSARTAN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de Bio-LOSARTAN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement cette notice avant de commencer à prendre votre médicament et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance au cas où des changements auraient été apportés.

**AU SUJET DE CE MEDICAMENT**

Les raisons d'utiliser ce médicament

**Adultes**

1. Réduction de la tension artérielle
2. Protection rénale en retardant l'aggravation de la maladie rénale chez les patients atteints d'un diabète de type 2 présentant une protéinurie (présence de protéines dans l'urine) et une tension artérielle élevée.

**Enfants (6 à 16 ans)**

- Réduction de la tension artérielle

Les effets de ce médicament

Bio-LOSARTAN fait partie de la classe des médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Il a pour effet d'abaisser la tension artérielle en favorisant le relâchement des vaisseaux sanguins.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament Ne prenez pas Bio-LOSARTAN si vous êtes allergique au losartan potassique ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce médicament (voir Les ingrédients non médicinaux importants).

Ne prenez pas Bio-LOSARTAN si vous prenez déjà un antihypertenseur contenant de l'aliskiren (comme Rasilez) et que vous présentez un diabète ou une maladie rénale.

L'ingrédient médicinal

Chaque comprimé Bio-LOSARTAN renferme du losartan potassique.

Les ingrédients non médicinaux importants

Bio-LOSARTAN renferme les ingrédients non médicinaux suivants :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hyproméllose, hydroxypropylcellulose et dioxyde de titane.

Les comprimés Bio-LOSARTAN à 25 mg, 50 mg et 100 mg renferment respectivement les quantités suivantes de potassium : 2,12 mg (< 1 mmol), 4,24 mg (< 1 mmol) et 8,48 mg (< 1 mmol).

Bien que les comprimés Bio-LOSARTAN contiennent du potassium, cette quantité est trop faible pour pouvoir remplacer des suppléments de potassium. Si votre médecin vous a prescrit des suppléments de potassium, continuez à les prendre selon ses directives.

Les formes posologiques

Comprimés Bio-LOSARTAN à 25 mg, 50 mg et 100 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

**Bio-LOSARTAN ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement avec Bio-LOSARTAN, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin**

- AVANT de prendre Bio-LOSARTAN, veuillez signaler à votre médecin ou à votre pharmacien les situations suivantes :
- vous exécutez des tâches qui exigent de la vigilance (par exemple la conduite automobile ou le fonctionnement d'un appareil dangereux). Presque tous les patients peuvent exécuter ces tâches; cependant, il vaudrait mieux que vous les évitiez tant que vous ne connaissez pas votre réaction au médicament;
- vous souffrez ou avez souffert de problèmes médicaux ou d'allergies;
- vous prenez des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique ou des succédanés du sel contenant du potassium;
- vous prenez un médicament contenant de l'aliskiren, comme Rasilez, servant à abaisser la tension artérielle. Il n'est pas recommandé de prendre ces médicaments en association avec Bio-LOSARTAN;
- vous prenez un médicament inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance et des produits à base d'herbes médicinales;
- vous avez eu récemment une diarrhée ou des vomissements abondants;
- vous souffrez d'une maladie du foie, des reins, du cœur ou des valvules cardiaques;
- vous présentez une allergie à ce médicament ou à l'un des composants du produit.

**Vous êtes enceinte, pensez le devenir ou vous allaitez?**

La prise de Bio-LOSARTAN pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé. Ce médicament ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous prévoyez devenir enceinte pendant le traitement avec Bio-LOSARTAN, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

Il est possible que Bio-LOSARTAN passe dans le lait maternel. Vous devriez discuter avec votre médecin au sujet de la prise de Bio-LOSARTAN pendant l'allaitement.

**N'oubliez pas que le médecin vous a prescrit ce Médicament pour votre usage personnel. Vous ne devez pas le donner à d'autres personnes.**

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, il peut y avoir une interaction entre Bio-LOSARTAN et d'autres produits. Par conséquent, ne prenez pas d'autres médicaments, à moins que vous en ayez discuté avec votre médecin ou votre pharmacien. Il est important d'informer votre médecin de la prise des médicaments suivants :

- les sels de lithium;
- les dérivés digitaliques;
- la warfarine;
- la rifampine;
- l'érythromycine;
- le fluconazole;
- le phénobarbital;
- la cimétidine;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (tels que l'indométhacine);
- des diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau) – les patients qui prennent des diurétiques peuvent présenter, à l'occasion, une baisse importante de la tension artérielle après l'instauration du traitement avec Bio-LOSARTAN;
- des suppléments potassiques ou succédanés du sel contenant du potassium;
- d'autres médicaments pour abaisser la tension artérielle.
- Certains médicaments tendent à augmenter votre tension artérielle, par exemple certains produits (mais pas tous) vendus sans ordonnance pour diminuer l'appétit ou pour maîtriser l'asthme, le rhume, la toux, le rhume des foies et les affections des sinus.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Dose habituelle

- **Prenez Bio-LOSARTAN tous les jours en suivant rigoureusement les directives de votre médecin.** Il est important de continuer à prendre Bio-LOSARTAN aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit en vue d'obtenir une maîtrise soutenue de votre tension artérielle.
- **Bio-LOSARTAN peut être pris avec ou sans aliments mais de préférence toujours dans les mêmes**

*Bio-LOSARTAN*

**conditions par rapport à la prise d'aliments, à peu près à la même heure tous les jours.**

**Hypertension**

- Chez les adultes, la dose initiale habituelle est de **50 mg une fois par jour. La posologie habituelle varie de 50 à 100 mg par jour, administrés en une seule dose.**
- **Dans la plupart des cas, la dose de Bio-LOSARTAN utilisée chez les patients âgés et les jeunes patients doit être la même puisque ce médicament est aussi efficace et aussi bien toléré dans ces deux groupes d'âge.**
- Chez les enfants de 6 à 16 ans capables d'avaler des comprimés, la dose recommandée est de **25 mg une fois par jour** chez les sujets dont le poids se situe entre 20 et 49 kg; cette dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de **50 mg une fois par jour.** Chez les enfants dont le poids est supérieur ou égal à 50 kg, la dose de départ est de **50 mg une fois par jour; cette dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 100 mg une fois par jour.**
- **Diabète de type 2 lié à une protéinurie et à une hypertension**
- Chez les adultes, la dose initiale habituelle est de 50 mg, une fois par jour. Cette dose peut être augmentée à 100 mg, une fois par jour.

Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Essayez de prendre Bio-LOSARTAN tous les jours tel que l'a prescrit votre médecin. Cependant, si vous oubliez une dose, ne prenez pas une dose supplémentaire. Reprenez simplement le calendrier habituel.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Tout médicament peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires. Certains sujets peuvent présenter de la fatigue, de l'urticaire, une altération du goût ou des vomissements. Avertissez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement si ces réactions ou d'autres symptômes inhabituels surviennent.

Certains patients, notamment ceux qui sont atteints d'un diabète de type 2 et de protéinurie, peuvent aussi présenter une élévation des taux de potassium dans le sang.

**IMPORTANT- VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

Symptômes/effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Non fréquents	Réactions allergiques, y compris un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler			✓
	Éruption cutanée		✓	
	Sensation de tête légère/étourdissements	✓		
	Tension artérielle basse	✓		
	Douleur musculaire		✓	
	Sensibilité ou faiblesse musculaire ou urines foncées/brunes (signe de rhabdomyolyse*)			✓

\* La rhabdomyolyse est une maladie caractérisée par une dégradation des muscles qui peut, quoique rarement, entraîner une insuffisance rénale.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien, si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec Bio-LOSARTAN.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez Bio-LOSARTAN à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Protégez de la lumière.

**Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :  
 en ligne à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)  
 par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345  
 en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :  
 – par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou  
 – par courrier : Programme Canada Vigilance  
 Santé Canada  
 Indice de l'adresse 0701E  
 Ottawa, ON K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffetMC Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance**

**POUR PLUS D'INFORMATION**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé par

**Biomed Pharma**  
 100-5950, Ch. de la Côte de Liesse  
 Mont-Royal  
 Qc, H4T 1E2  
 Phone# (514) 731-2003; Fax: (514) 731-2004

**Date de Préparation:** Le 14 septembre 2015