

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**MYLAN-LOSARTAN**

Comprimés de losartan potassique, USP

25 mg, 50 mg et 100 mg

Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 22 février 2019

N° de contrôle de la présentation : 224786

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
CONSERVATION ET STABILITÉ	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ÉTUDES CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	42

Pr MYLAN- LOSARTAN

Comprimés de losartan potassique, USP

25 mg, 50 mg et 100 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 25 mg, 50 mg, et 100 mg	Amidon prégélifié, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

Diabète de type 2 lié à une protéinurie et à une hypertension : MYLAN-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 ont été démontrés chez des enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans. L'utilisation de MYLAN-LOSARTAN dans ces groupes d'âge repose sur des données probantes issues d'études adéquates et bien contrôlées portant sur l'administration de losartan 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 (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), l'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dont MYLAN-LOSARTAN, ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec un médicament contenant de l'aliskirène 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'aliskirène**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Administrés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine (ARA) peuvent comporter un risque de morbidité et mortalité fœtales. Le traitement au moyen de MYLAN-LOSARTAN 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 les comprimés de losartan potassique, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en association avec l'aliskirène 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 MYLAN-LOSARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est déconseillée chez ces patients. L'administration concomitante d'un ARA (notamment MYLAN-LOSARTAN) avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, 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 des comprimés de losartan potassique 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 MYLAN-LOSARTAN) ou d'IECA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) [voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskirène].

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).

L'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique peut entraîner une hyperkaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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 par 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 mortalité fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. Le traitement au moyen de MYLAN-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'exsanguinotransfusion 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 du 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 m².

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 aux deux. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter davantage ce risque.

Le traitement par 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 par le losartan potassique. D'après les résultats de l'étude LIFE, les bienfaits du 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.

RÉACTIONS 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 par 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 par 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 ≥ 1 % des patients traités avec le losartan potassique, indépendamment de la relation avec le médicament, ont été les suivants :

	Losartan potassique (n = 2 085)	Placebo (n = 535)
Organisme entier		
Asthénie/fatigue	3,8	3,9
Œdème/enflure	1,7	1,9
Douleur abdominale	1,7	1,7
Douleur thoracique	1,1	2,6
Système cardiovasculaire		
Palpitations	1,0	0,4
Tachycardie	1,0	1,7
Appareil digestif		
Diarrhée	1,9	1,9
Dyspepsie	1,1	1,5
Nausées	1,8	2,8
Appareil musculosquelettique		
Douleur dorsale	1,6	1,1
Crampes musculaires	1,0	1,1
Système nerveux/troubles psychiatriques		
Étourdissements	4,1	2,4
Céphalées	14,1	17,2
Insomnie	1,1	0,7
Appareil respiratoire		
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 supérieures	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 par le losartan en monothérapie et chez 0,8 % et 1,3 %, respectivement, des patients ayant reçu un placebo. Or, lorsque les élévations de l'ASAT et de l'ALAT à ≥ 2 fois la limite supérieure de la normale ont été comparées, 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 par 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 par 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 par le losartan potassique seul. Aucun patient n'a dû interrompre la monothérapie par le losartan potassique en raison d'une élévation des taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine sérique.

Hémoglobine et hémocrite : On a noté fréquemment une faible diminution de l'hémoglobine et de l'hémocrite (baisse moyenne d'environ 0,11 g/100 mL et de 0,09 vol/100 mL, respectivement) chez des patients traités par le losartan potassique seul, bien qu'elle ait rarement eu 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 par 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 de MYLAN-LOSARTAN. On peut réduire les risques d'hypotension symptomatique avec MYLAN-LOSARTAN 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 triamtèrene et l'amiloride), les suppléments potassiques, les succédanés du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (par exemple des produits qui contiennent du triméthoprime) peuvent augmenter le taux de potassium sérique.

Comme MYLAN-LOSARTAN 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'aliskirène : La double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène 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 P₄₅₀ : 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'indométacine 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

MYLAN-LOSARTAN 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 ajustement de la posologie

MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-LOSARTAN.

Monothérapie : La dose initiale habituelle de MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-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).

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. MYLAN-LOSARTAN peut être administré conjointement avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, bloqueurs des canaux calciques, alphabloquants, bêtabloquants 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 ≥ 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 > 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 MYLAN-LOSARTAN.

MYLAN-LOSARTAN n'est pas recommandé chez les enfants qui ont un taux de filtration glomérulaire $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MYLAN-LOSARTAN (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 rétroaction 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 par le losartan. On n'a pas observé d'effet rebond lorsqu'on a interrompu brusquement un traitement par 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 _{0-24 h} ^a (ng•h/mL)	442 ± 173	1685 ± 452
C _{max} (ng/mL) ^a	224 ± 82	212 ± 73
T _{1/2} (h) ^b	2,1 ± 0,70	7,4 ± 2,4
T _{max} (h) ^c	0,9	3,5
Cl _{rénale} (mL/min) ^a	56 ± 23	20 ± 3

^a Moyenne ± écart type

^b Moyenne harmonique ± écart type

^c 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 hématoencéphalique.

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}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}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
ASC_{0-24 h} observée (ng•h/mL)^a		
Groupe I (n = 9)	244,5 ± 175,7	1456,5 ± 1422,7
Groupe II (n = 12) †	314,5 ± 177,8	950,9 ± 498,0
Groupe III (n = 11)	251,0 ± 265,6	1163,6 ± 1017,5
Groupe IV (n = 14)	303,1 ± 123,6	1589,9 ± 996,2
ASC_{0-24 h} par 0,7 mg/kg^a		
Groupe I (n = 9)	246,1 ± 154,0	1466,3 ± 1498,8
Groupe II (n = 13)	305,2 ± 164,9	933,2 ± 510,5
Groupe III (n = 11)	232,6 ± 199,4	1078,0 ± 783,4
Groupe IV (n=14)	405,4 ± 120,3	2126,8 ± 1082,4

	Molécule mère	Métabolite actif
C_{max} observée (ng/mL)^a		
Groupe I (n=9)	66,6 ± 103,6	146,9 ± 179,5
Groupe II (n=12) [†]	89,8 ± 96,5	91,5 ± 75,2
Groupe III (n=11)	98,7 ± 94,5	139,1 ± 148,1
Groupe IV (n=14)	105,1 ± 112,3	188,2 ± 91,2
C_{max} par 0,7 mg/kg^a		
Groupe I (n=9)	67,0 ± 92,8	147,9 ± 190,6
Groupe II (n=13)	89,5 ± 88,3	92,0 ± 77,6
Groupe III (n=11)	91,4 ± 81,7	128,8 ± 112,1
Groupe IV (n=14)	140,6 ± 90,5	251,7 ± 118,2
T_{max} (h)^c		
Groupe I (n=9)	1,05 ± 1,38	5,53 ± 2,0
Groupe II (n=13)	1,07 ± 1,43	6,01 ± 1,5
Groupe III (n=11)	2,03 ± 1,79	4,46 ± 2,1
Groupe IV (n=14)	1,54 ± 1,27	5,00 ± 1,0
Demi-vie (h)^b		
Groupe I (n=9)	1,93 ± 0,44	4,83 ± 1,1
Groupe II (n=13)	2,37 ± 1,24	5,59 ± 1,1
Groupe III (n=11)	2,18 ± 1,50	5,37 ± 1,4
Groupe IV (n=14)	2,41 ± 1,84	5,72 ± 1,0

^aMoyenne géométrique ± écart type

^bMoyenne harmonique ± écart type

^cValeur médiane ± écart type

[†] 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

MYLAN-LOSARTAN doit être conservé à température ambiante (15°C à 30°C). Garder le flacon hermétiquement clos. Protéger le médicament de la lumière et de l'humidité.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-LOSARTAN à 25 mg est un comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, portant l'inscription gravée « M » sur une face du comprimé et « LN25 » sur l'autre face. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

MYLAN-LOSARTAN à 50 mg est un comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, aux rebords biseautés, portant l'inscription gravée « LN » et « 50 » de part et d'autre d'une rainure de sécabilité sur une face du comprimé et « M » sur l'autre. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés. Il n'est pas conseillé de diviser les comprimés MYLAN-LOSARTAN 50 mg.

MYLAN-LOSARTAN à 100 mg est un comprimé pelliculé blanc, en forme de larme, biconvexe, portant l'inscription gravée « M » sur une face et « LN100 » sur l'autre face. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

MYLAN-LOSARTAN est présenté sous forme de comprimés pelliculés renfermant soit 25 mg, 50 mg, ou 100 mg de l'ingrédient actif, le losartan potassique. Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélinifié, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et dioxyde de titane. Les comprimés MYLAN-LOSARTAN à 25, 50 et 100 mg contiennent les quantités suivantes de potassium : 2,12 mg (<1 mmol), 4,24 mg (<1 mmol), et 8,48 mg (<1 mmol) respectivement.

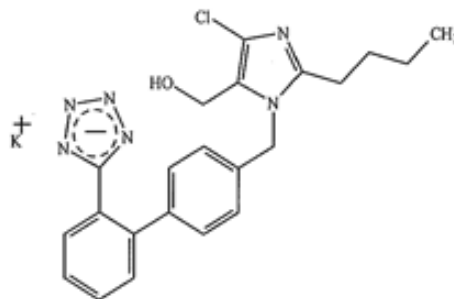
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	losartan potassique
Nom chimique :	sel monopotassique de 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl) [1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1 <i>H</i> -imidazole-5-méthanol.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₂ H ₂₂ ClKN ₆ O 461,01 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le losartan potassique est une poudre cristalline fluide, blanche ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans les alcools et légèrement soluble dans les solvants organiques courants comme l'acétonitrile et le méthyléthylcétone.

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude équilibrée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée en insu auprès de vingt-quatre (24) adultes normaux et en santé, hommes et femmes, à jeun, dans le but de comparer la bioéquivalence de Mylan-Losartan (comprimés de losartan potassique) à 100 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC), à celle de ^{Pr}COZAAR[®] (comprimés de losartan potassique) à 100 mg (Merck Frosst Canada Ltd.).

Les résultats de l'étude de bioéquivalence sont résumés dans le tableau suivant.

Losartan (comprimés de 1 x 100 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)
--

Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng.h/mL)	1476,58 1559,30 (36,25)	1521,43 1633,52 (45,23)	97,05	92,26-102,09
ASC _I (ng.h/mL)	1531,49 1615,92 (36,58)	1575,07 1689,65 (45,39)	97,23	92,67-102,02
C _{MAX} (ng/mL)	1036,08 1118,62 (40,62)	942,93 1082 (51,85)	109,88	89,11-135,49
T _{MAX} [§] (h)	0,88 (0,33 – 2,50)	1,25 (0,38 – 4,50)		
T _{1/2} [€] (h)	1,87 (27,67)	1,74 (27,05)		

* Comprimés Mylan-Losartan à 100 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada)

† COZAAR[®] (comprimés de losartan potassique) par Merck Frosst Canada Ltd., acheté au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

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

N° 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 (22-88)	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> <u>Durée</u> : 4 semaines de monothérapie à double insu	122	53,5 (28 à 76)	Hommes : 68 Femmes : 32
050	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/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)	Hommes : 64 Femmes : 36
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 <u>Durée</u> : 12 semaines de traitement à double insu	703	52,8 (21 à 79)	Hommes : 60 Femmes : 40

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe (%)
065	Etude 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. Durée : 12 semaines de traitement à double insu	428	54 (24 à 79)	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

No de l'étude	Traitement (posologie en mg)	TAD moyenne initiale (É.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 des comprimés de 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

No 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'AngII)	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	1 513	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 ^{bre}	%	N ^{bre}	%		
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 le 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, alphabloquants et bêtabloquants 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

No 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 ≥ 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 ≥ 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 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 du 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 du 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 bêtabloquant 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 bêtabloquant, d'hydrochlorothiazide ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir du 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'alphabloquants ou de médicaments à action centrale, mais non d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de bêtabloquants) 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

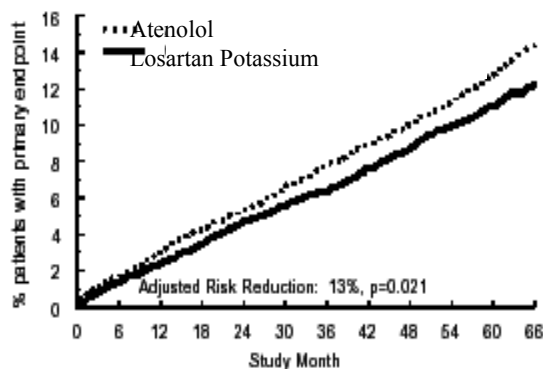


Figure 1. Estimations Kaplan-Meier des événements du paramètre principal quant au moment de la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire, d'un AVC non fatal ou d'un infarctus du myocarde non fatal, dans les groupes ayant reçu le losartan potassique ou de l'aténolol. La réduction du risque a été 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 du 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 le 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 le 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 le 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 de comprimés de 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 DL₅₀ orale du losartan potassique chez les souris mâles est de 2 248 mg/kg (6 744 mg/m²). 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/m²) et de 2 000 mg/kg (11 800 mg/m²), respectivement (voir le tableau 10).

Tableau 10 – Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèce	Sexe	Valeurs de laDL ₅₀	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	2248 mg/kg	500 mg/kg à 1000 mg/kg
		Mâle		
	Rat	Femelle	-	~1000 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>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles : légère diminution du gain pondéral.</p> <p>Doses élevées chez les mâles : légère diminution de la numération érythrocytaire.</p> <p>Toutes les doses chez les mâles : réduction du poids cardiaque.</p> <p>Groupes à doses élevées : légère augmentation de l'azote uréique sanguin; lésions gastriques en foyer.</p> <p>Groupes à doses moyennes et à doses élevées : légère augmentation des chlorures sériques.</p> <p>Toutes les doses : légère augmentation de la glycémie.</p>
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD (SD) BR)	14 semaines	17 M + 17 F	0, 15, 45, 135	<p>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles : 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>Doses élevées chez les mâles : légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire; augmentation du taux de cholestérol; alcalinisation de l'urine.</p> <p>Toutes les doses chez les mâles : réduction du poids cardiaque.</p> <p>Doses élevées chez les femelles : augmentation de l'azote uréique sanguin.</p> <p>Groupes à doses élevées : 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 Crl:CD (SD) BR)	53 semaines	30 M + 30 F	0, 15, 45, 135	<p>Doses élevées chez les mâles : légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire (25^e semaine); légère hausse du taux sérique de phosphore (25^e semaine); érosions en foyer de la muqueuse glandulaire de l'estomac (également observées chez un mâle ayant reçu une dose faible).</p> <p>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles : 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>Doses élevées chez les femelles : 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>Doses moyennes et doses élevées chez les femelles : légère diminution de la consommation d'aliments; légère diminution des paramètres érythrocytaires (39^e semaine pour les doses élevées, 39^e et 51^e semaines pour les doses moyennes).</p> <p>Toutes les femelles : diminution des taux sériques de triglycérides.</p> <p>Tous les groupes : réduction de la protéinurie; très légère hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires; diminution de la fréquence et de la gravité des néphrites chroniques spontanées.</p> <p>Groupes à doses moyennes et à doses élevées : salivation après l'administration de la dose (11^e et 20^e semaines).</p> <p>Groupes à doses élevées : diminution du gain pondéral.</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien (Beagle)	5 semaines	4 M + 4 F	0, 15, 45, 135	<p>Tous les groupes : troubles gastro-intestinaux (vomissements, selles anormales, présence 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 postmortem n'a été reliée au traitement.</p>
Chien (Beagle)	14 semaines	5 M + 5 F	0, 5, 25, 125	<p>Doses élevées chez les mâles : légère diminution des paramètres érythrocytaires.</p> <p>Groupes à doses élevées : signes de toxicité gastro-intestinale (vomissements, couleur et consistance anormales des selles, sang occulte dans les fèces); légère diminution du poids cardiaque.</p> <p>Groupes à doses moyennes : 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 postmortem.</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien (Beagle)	53 semaines	8 M + 8 F	0, 5, 25, 125	<p>Groupes à doses élevées : ptyalisme avant ou après l'administration de la dose; vomissements occasionnels et changements de couleur et de consistance des selles.</p> <p>Groupes à doses moyennes et à doses élevées : augmentations sporadiques et isolées de l'ALAT sérique.</p> <p>Aucune modification liée 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 liée au traitement.</p>
Singe (Rhésus [<i>Macaca mulatta</i>])	14 semaines	4 M + 4 F	0, 20, 100, 300	<p>Groupes à doses élevées : légère diminution des paramètres érythrocytaires (8^e et 11^e semaines); légère baisse de l'azote uréique sanguin (11^e semaine); augmentation des taux d'angiotensine II (24 heures après l'administration de la dose); selles goudronneuses et petites lésions en foyer, déprimées et rouges, dans l'estomac ou l'intestin grêle (à l'autopsie).</p> <p>Aucune modification liée 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 par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Rats (Sprague-Dawley Crl:CD (SD) BR)	16 jours	15 M + 15 F	0, 0,92, 4,59, 9,17	<p>Doses élevées chez les mâles : légère diminution de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite.</p> <p>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.</p>
Rats (Sprague-Dawley Crl:CD (SD) BR)	15 jours	15 M + 15 F	0, 1, 5, 10†	<p>Doses moyennes et doses élevée chez les mâles : légère diminution du poids corporel.</p> <p>Tous les groupes : légère réduction du poids cardiaque; légère diminution du poids corporel moyen final.</p> <p>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.</p>
Chien (Beagle)	17 jours	4 M + 4 F	0, 0,92, 4,59, 9,17	<p>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. Aucune modification reliée au traitement dans le poids des organes. Aucune modification majeure aux examens microscopiques.</p>

Chien (Beagle)	15 jours	4 M + 4 F	0, 1, 5, 10†	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. Aucune modification reliée au traitement dans le poids des organes. Aucune modification majeure aux examens microscopiques.
-------------------	----------	-----------	--------------	--

† 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 20^e jour de la gestation alors qu'elles étaient négligeables au 15^e 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/m²). 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;345:861-9.
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;9:765-71.
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;8:578-83.
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):1023-38.
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;75:793-5.
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;21:704-13.
9. Julius S, Alderman MH, Beevers G, Dahlof B, Devereux RB, Douglas JG, Edelman JM, Harris KE, Kjeldsen SE, Nesbitt S, Randall OS, Wright JT Jr. Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Mar 17;43(6):1047-55.

10. Lacourcière Y, Brunner H, Irwin R, Karlberg BE, Ramsay LE, Snively 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):1387-93.
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;35:290-7.
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, Snively DB, Goldberg AI, Nelson EB. Blood Pressure Effects of the Angiotensin II Receptor Blocker, Losartan. *Arch Intern Med* 1995;155:405-11.
14. Monographie de produit COZAAR®, Merck Canada Inc., Date de révision : Le 17 september 2018, N° de contrôle de la présentation : 215619

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **MYLAN-LOSARTAN**
Comprimés de losartan potassique, USP
25 mg, 50 mg et 100 mg

Veillez lire attentivement cette notice avant de commencer à prendre MYLAN-LOSARTAN et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de MYLAN-LOSARTAN. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien et demandez-lui s'il ou si elle possède de nouveaux renseignements au sujet de MYLAN-LOSARTAN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Adultes

- MYLAN-LOSARTAN réduit la tension artérielle.
- MYLAN-LOSARTAN procure une 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)

- MYLAN-LOSARTAN réduit la tension artérielle.

Les effets de ce médicament

MYLAN-LOSARTAN est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître facilement un ARA, car le nom de son ingrédient médicamenteux se termine par « SARTAN ». Il a pour effet d'abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension artérielle, mais il aide à la maîtriser. En conséquence, il est important de continuer à prendre MYLAN-LOSARTAN régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas MYLAN-LOSARTAN si :

- vous êtes allergique au losartan potassique ou à l'un des ingrédients non médicamenteux de ce médicament;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous prenez déjà un antihypertenseur contenant de l'aliskiren (comme Rasilez)

L'ingrédient médicamenteux :

Losartan potassique

Les ingrédients non médicamenteux importants

MYLAN-LOSARTAN renferme les ingrédients non médicamenteux suivants : Amidon prégélifié, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et dioxyde de titane.

Les comprimés MYLAN-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 MYLAN-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

MYLAN-LOSARTAN est disponible en comprimés de 25 mg, 50 mg et 100 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
MYLAN-LOSARTAN ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement avec MYLAN-LOSARTAN, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

AVANT de prendre MYLAN-LOSARTAN, veuillez signaler à votre médecin ou à votre pharmacien les situations suivantes :

- vous avez des allergies à des médicaments;
- vous avez eu une réaction allergique (angioœdème) avec un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler à la prise de tout inhibiteur du système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'ECA, ARA, inhibiteur de la rénine). Si vous avez déjà souffert d'une telle réaction, assurez-vous d'en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve du cœur;
- vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC;
- vous prenez un succédané du sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau et qui fait en sorte que votre organisme retient le potassium);
- vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- vous avez moins de 18 ans;
- 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 MYLAN-LOSARTAN;
- vous prenez un médicament inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteur de l'ECA).
- Vous pouvez reconnaître facilement un inhibiteur de l'ECA, car le nom de son ingrédient médicamenteux se termine par « PRIL »;
- vous êtes sous dialyse;

- vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance et des produits à base d'herbes médicinales;
- vous êtes déshydraté ou souffrez de transpiration, de diarrhée ou de vomissements abondants;
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie du foie ou des reins;
- vous devez subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie générale, quelle qu'elle soit (même au bureau du dentiste). Assurez-vous de dire au médecin ou au dentiste que vous prenez MYLAN-LOSARTAN, car l'anesthésie générale peut causer une chute de la tension artérielle soudaine;
- vous présentez une allergie à ce médicament ou à l'un des composants du produit;
- vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (par exemple, des produits qui contiennent du triméthoprim).

Pendant votre traitement avec MYLAN-LOSARTAN, vous pouvez devenir sensible au soleil. Vous devez réduire au minimum votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous connaissiez votre réaction au traitement.

Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine

Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à MYLAN-LOSARTAN. Des étourdissements, une sensation de tête légère et des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose ou une augmentation de la dose.

Vous êtes enceinte, pensez le devenir ou vous allaitez?

La prise de MYLAN-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 MYLAN-LOSARTAN, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, il peut y avoir des interactions entre COZAAR® et d'autres produits. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MYLAN-LOSARTAN

- la digoxine, un médicament pour le cœur;

- le lithium, utilisé pour le traitement d'un trouble bipolaire;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, dont l'ibuprofène, le naproxen et le célécoxib;
- d'autres médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (médicaments qui « éliminent l'eau »), les produits contenant de l'aliskiren (par exemple, Rasilez) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Lorsqu'ils sont pris en association avec MYLAN-LOSARTAN, ils peuvent entraîner une baisse excessive de la tension artérielle;
- la warfarine, utilisée comme anticoagulant et pour prévenir les caillots sanguins;
- des antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que la rifampine et l'érythromycine;
- le fluconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- le phénobarbital, utilisé pour traiter l'épilepsie;
- la cimétidine, utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères d'estomac;
- des agents qui augmentent le taux de potassium sérique, tels que des suppléments potassiques, des succédanés du sel contenant du potassium, un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau) ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (par exemple, un produit qui contient du triméthoprim).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez MYLAN-LOSARTAN selon les directives de votre médecin. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure tous les jours.

Dose habituelle :

- **Prenez MYLAN-LOSARTAN tous les jours en suivant rigoureusement les directives de votre médecin.** Il est important de continuer à prendre MYLAN-LOSARTAN aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit en vue d'obtenir une maîtrise soutenue de votre tension artérielle.
- MYLAN-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.

Pression artérielle élevée

Adultes

- 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 MYLAN-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.

Enfants (de 6 à 16 ans)

- 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.

Patients atteints de diabète de type 2 avec des protéines dans l’urine et une pression artérielle élevée

Adultes

- 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

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive de MYLAN-LOSARTAN, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d’un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose durant la journée, conformez-vous à votre horaire et prenez le comprimé suivant à l’heure habituelle. Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tout médicament peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires. Avertissez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement si ces réactions ou d’autres symptômes inhabituels surviennent.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- Étourdissements
- Fatigue
- Éruption cutanée
- Diarrhée, vomissements
- Altération du goût
- Maux de tête
- Douleurs au dos ou aux jambes, crampes musculaires

Certains patients, notamment ceux qui sont atteints d’un diabète de type 2 avec des protéines dans l’urine, peuvent aussi présenter une élévation des taux de potassium dans le sang.

Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si l’un des effets secondaires vous affecte sévèrement.

MYLAN-LOSARTAN peut modifier les résultats des tests sanguins de façon anormale. Votre médecin décidera du moment où effectuer les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez immédiatement une assistance médicale
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Fréquents			
Pression artérielle basse : étourdissement, évanouissement, sensation de tête légère	√		
Augmentation du taux de potassium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire, malaise général		√	
Peu fréquents			
Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue, difficulté à respirer ou à avaler			√
Trouble rénal : changement dans la fréquence d’urination, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d’appétit		√	
Rares			
Rhabdomyolyse : douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine brun foncé		√	
Très rares			
Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		√	

Cette liste d’effets secondaires n’est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d’effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYLAN-LOSARTAN.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez MYLAN-LOSARTAN à la température ambiante (15°C à 30°C). Gardez le flacon hermétiquement clos. Protégez de la lumière et l’humidité.

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur ou
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-LOSARTAN:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada ou le site de Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-844-596-9526

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 22 février 2019



Mylan Pharmaceuticals ULC
 Etobicoke, ON M8Z 2S6
 1-844-596-9526
www.mylan.ca