



MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT

Losartan Potassium Comprimés 50 mg
ANGIZAAR-50

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient Losartan potassique USP 50 mg
Voir la section 6.1 pour la liste complète des excipients

3. FORME PHARMACEUTIQUE, POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Comprimés, 50mg, administration orale

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes, les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans
- Traitement de la maladie rénale chez les patients adultes atteints d'hypertension et de diabète sucré de type 2 avec une protéinurie $\geq 0,5\text{g/jour}$ dans le cadre d'un traitement antihypertenseur (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).
- Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez des patients adultes lorsque le traitement par des inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) n'est pas considéré comme approprié en raison d'incompatibilités, notamment la toux, ou le contre-indications. Le losartan ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, stabilisés par l'ECA. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure ou égale à 40 % et doivent être stabilisés par un traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.
- La réduction du risque d'AVC chez des patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche documentée par ECG (voir rubrique 5.1 étude LIFE, Race).

4.2 Posologie et mode d'administration

Hypertension

La posologie initiale et d'entretien habituelle est de 50 mg une fois par jour chez la plupart des patients. L'effet antihypertenseur maximal est atteint dans les 3 à 6 semaines suivant le début du traitement. Chez certains patients, l'augmentation de la posologie à 100 mg une fois par jour (le matin) peut permettre d'accroître l'efficacité thérapeutique.

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



MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Patients diabétiques de type 2 hypertendus avec protéinurie $\geq 0,5$ g/jour

La dose initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. En fonction de la réponse tensionnelle, la dose peut être augmentée à 100 mg une fois par jour, un mois après le début du traitement. Le losartan peut être administré avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha- ou bêtabloquants et les agents à action centrale) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) ainsi qu'avec l'insuline et d'autres hypoglycémiants les plus utilisés (par exemple sulfonylurée, glitazones et inhibiteurs de la glucosidase).

Insuffisance cardiaque

La posologie initiale habituelle du losartan est de 12,5 mg une fois par jour. La dose doit être ajustée une fois par semaine en général (par exemple 12,5 mg par jour, 25 mg par jour, 50 mg par jour, 100 mg par jour, jusqu'à la dose maximale de 150 mg une fois par jour) selon la tolérance du patient.

La réduction du risque d'AVC chez des patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche documentée par ECG

La dose initiale habituelle est de 50 mg de losartan une fois par jour. Une faible dose d'hydrochlorothiazide doit être ajoutée et/ou la dose du losartan doit être augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction de la réponse tensionnelle.

Populations particulières

Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie :

Pour les patients présentant une hypovolémie (par exemple ceux traités par des diurétiques à forte dose), une dose initiale de 25 mg une fois par jour doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients sous hémodialyse :

Aucune adaptation posologique initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients hémodialysés.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique :

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

Population pédiatrique

6 mois - moins de 6 ans



MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

L'innocuité et l'efficacité des enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les sections 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

6 ans à 18 ans

Chez les patients capables d'avaler des comprimés, la posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour pour un poids corporel compris entre 20 et 50 kg. (Dans des cas exceptionnels, la dose peut être augmentée à un maximum de 50 mg une fois par jour). La dose doit être ajustée selon la tension artérielle.

Chez les patients pesant plus de 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans des cas exceptionnels, la posologie peut être adaptée jusqu'à une dose maximale de 100 mg une fois par jour. Des doses supérieures à 1,4 mg/kg (ou supérieures à 100 mg) par jour n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

Le losartan est déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans, les données disponibles étant limitées pour ces groupes de patients.

En raison de la non-disponibilité des données, elle n'est pas recommandée chez les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (voir également rubrique 4.4).

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

Utilisation chez les âgés

Bien qu'on devrait considérer le traitement initial avec 25 mg chez les patientes âgées de plus de 75 ans, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Mode d'administration

Les comprimés de losartan doivent être avalés avec un verre d'eau. Le losartan peut être administré avec ou sans repas.

4.3 Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients indiqués dans la section 4.4 et 6.1.

- deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante du losartan avec des produits contenant aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints du diabète sucré ou de l'insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.5 et 5.1).



MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique

L'hypotension symptomatique peut survenir, particulièrement après la première dose et après une augmentation de la posologie, chez les patients qui présentent l'hypovolémie et/ou la déplétion sodique due au traitement diurétique intensif, un régime alimentaire hyposodé, des diarrhées ou des vomissements. Ces conditions doivent être corrigées avant l'administration du losartan, ou une dose initiale plus faible doit être utilisée (voir rubrique 4.2). Cela vaut également pour les enfants de 6 à 18 ans.

Déséquilibre électrolytique

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents et doivent être pris en compte chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non. Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, l'incidence de l'hyperkaliémie était plus élevée dans le groupe traité par le losartan par rapport au groupe traité par le placebo (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant la clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min.

L'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou de tout autre médicament susceptible d'augmenter le potassium sérique (par exemple, les produits contenant du triméthoprim) avec le losartan n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

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

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



MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Insuffisance rénale

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine, des modifications de la fonction rénale, incluant l'insuffisance rénale, ont été rapportées (particulièrement chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, telles que celles des patients présentant l'insuffisance cardiaque sévère ou la dysfonction rénale préexistante). Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urémie et de la créatinine ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Le losartan doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de la sténose bilatérale des artères rénales ou de la sténose unilatérale de l'artère rénale.

Utilisation chez des patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale

Le losartan n'est pas recommandé chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ car aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2).

La fonction rénale doit être régulièrement surveillée au cours du traitement par losartan car elle peut se dégrader. Ceci s'applique en particulier lorsque le losartan est administré en présence d'autres conditions (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Il a été démontré que l'utilisation concomitante de losartan et d'inhibiteurs de l'ECA altère la fonction rénale. Par conséquent, l'utilisation concomitante n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Transplantation rénale

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

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par l'inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du losartan est donc déconseillée.

Maladies coronariennes et maladie vasculaire cérébrale

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



MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Insuffisance cardiaque

Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, il existe un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë) chez les patients insuffisants cardiaques. Il n'y a pas d'expérience thérapeutique suffisante avec le losartan chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec insuffisance rénale sévère concomitante, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA) mais aussi chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une arythmie cardiaque symptomatique mettant la vie en danger. Le losartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. L'association du losartan avec un bêta-bloquant doit être utilisée avec prudence (voir rubrique 5.1).

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

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

Grossesse

Le losartan est déconseillé pendant la grossesse. Chez les patientes qui envisagent une grossesse, à moins que le traitement par le losartan soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par le losartan doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être mis en place le cas échéant (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Autres mises en garde et précautions

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

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

Il est prouvé que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ou l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).



MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Si le traitement de double blocage est considéré absolument nécessaire, cela devrait se produire sous la surveillance d'un spécialiste et soumis à de la surveillance fréquente étroite de la fonction rénale, les électrolytes et la pression artérielle.

L'inhibiteurs de l'ECA et l'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés de façon concomitante chez les patients présentant une néphropathie diabétique.

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

D'autres antihypertenseurs peuvent majorer l'action hypotensive du losartan. L'utilisation concomitante avec d'autres substances qui peuvent induire une hypotension comme une réaction indésirable (comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène et l'amifostine) peut augmenter le risque d'hypotension.

Le losartan est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 2C9 en son métabolite acide carboxylique actif. Il a été observé dans une étude clinique que le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9) baisse l'exposition au métabolite actif d'environ 50 %. La concentration plasmatique du métabolite actif est diminuée de 40 % en cas de l'administration concomitante du losartan et de la rifampicine (un inducteur des enzymes du métabolisme). La pertinence clinique de cet effet n'est pas connue. Aucune différence en termes d'exposition n'a été observée en cas de l'administration concomitante avec la fluvastatine (un inhibiteur faible du CYP2C9).

Comme avec d'autres médicaments inhibiteurs de l'angiotensine II ou de ses effets, l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui retiennent le potassium (par exemple, diurétiques d'épargne potassique : amiloride, triamtérène, spironolactone) ou peuvent augmenter les niveaux de potassium (par exemple héparine, produits contenant du triméthoprim), des suppléments de potassium ou des substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner une augmentation du potassium sérique. Une administration concomitante est déconseillée.

Des augmentations réversibles de la lithémie avec ou sans phénomène toxique associé ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'IEC. De très rares cas ont également été rapportés avec l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. La prudence s'impose en cas de l'administration concomitante du lithium et du losartan. Si cette association s'avère indispensable, il est recommandé de surveiller le niveau de lithium sérique lors de l'utilisation concomitante.

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

L'effet antihypertensif peut être diminué lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec les AINS (par exemple inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires et AINS non sélectifs). L'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut augmenter le risque d'aggravation de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le losartan ne doit pas être utilisé pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation de losartan est contre-indiquée au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les preuves épidémiologiques n'ont pas été concluantes en ce qui concerne le risque de tératogénicité à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse ; cependant une petite augmentation de risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque associé aux Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par ARAII soit considérée comme essentielle. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

Chez l'homme, une exposition à un traitement par ARA II au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir également section 5.3).



MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

En cas d'exposition au losartan à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par losartan doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Le losartan est déconseillé pendant l'allaitement car aucune information n'est disponible concernant son utilisation pendant cette période. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, en particulier pendant l'allaitement d'un enfant nouveau-né ou prématuré.

4.7 Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été effectuée. Il faut cependant tenir compte, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, du fait que des vertiges ou des somnolences peuvent occasionnellement survenir lors de la prise d'un traitement antihypertenseur, en particulier lors de l'initiation du traitement ou lors de l'augmentation de la dose.

4.8 Effets indésirables

Le losartan a été étudié au cours d'essais cliniques comme suit :

- Dans les essais cliniques contrôlés dans plus de 3000 patients adultes de 18 ans et plus pour l'hypertension essentielle
- Dans un essai clinique contrôlé sur 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans
- Dans un essai clinique contrôlé chez plus de 9.000 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (voir étude LIFE, rubrique 5.1)
- Dans des essais cliniques contrôlés chez plus de 7.700 patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (voir étude ELITE I, ELITE II et HEAAL, rubrique 5.1)
- Dans un essai clinique contrôlé chez > 1 500 patients diabétiques de type 2 âgés de 31 ans et plus et présentant une protéinurie (voir étude RENAAL, rubrique 5.1).

Dans ces essais cliniques, l'effet indésirable le plus fréquent était le vertige.



MICRO LABS LIMITED, INDE

MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF

ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 1. La fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques contrôlées par placebo et de l'expérience post commercialisation



Effets indésirables	La fréquence des effets indésirables par l'indication				Autre
	Hypertension	Les patients hypertendus avec l'hypertrophie ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque chronique	Hypertension et diabète de type 2 avec maladie rénale	Expérience postcommercialisation
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>					
anémie			fréquent		fréquence inconnue
thrombocytopénie					fréquence inconnue
<u>Troubles du système immunitaire</u>					
des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques, œdème de Quincke* et vascularite**					rare
<u>Troubles psychiatriques</u>					
dépression					fréquence inconnue
<u>Troubles du système nerveux</u>					
étourdissements	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	

somnolence	peu fréquent				
maux de tête	peu fréquent		peu fréquent		
troubles du sommeil	peu fréquent				
paresthésie			rare		
migraine					fréquence inconnue
dysgueusie					fréquence inconnue
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>					
vertige	fréquent	fréquent			
acouphène					fréquence inconnue
<u>Trouble cardiaque</u>					
palpitations	peu fréquent				
angine de poitrine	peu fréquent				
syncope			rare		
fibrillation auriculaire			rare		
accident vasculaire cérébral			rare		



<u>Troubles vasculaires</u>					
(orthostatique) hypotension (y compris des effets orthostatiques liés à la dose)¶	peu fréquent		fréquent	fréquent	
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u>					
dyspnée			peu fréquent		
toux			peu fréquent		fréquence inconnue
<u>Troubles gastro-intestinaux</u>					
douleur abdominale	peu fréquent				
constipation opiniâtre	peu fréquent				
diarrhée			peu fréquent		fréquence inconnue
nausées			peu fréquent		
vomissements			peu fréquent		
<u>Troubles hépatobiliaires</u>					
pancréatite					fréquence inconnue
hépatite					rare



anomalies de la fonction hépatique					fréquence inconnue
<u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u>					
urticaire			peu fréquent		fréquence inconnue
prurit			peu fréquent		fréquence inconnue
éruption cutanée	peu fréquent		peu fréquent		fréquence inconnue
photosensibilité					fréquence inconnue
<u>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</u>					
myalgie					fréquence inconnue
arthralgie					fréquence inconnue
rhabdomyolyse					fréquence inconnue
<u>Troubles rénaux et urinaires</u>					
altération de la fonction rénale			fréquent		
dysfonctionnement rénale			fréquent		
<u>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</u>					
dysfonction érectile / impuissance					fréquence inconnue

<u>Troubles généraux et conditions au site d'administration</u>					
asthénie	peu fréquent	fréquent	peu fréquent	fréquent	
fatigue	peu fréquent	fréquent	peu fréquent	fréquent	
œdème	peu fréquent				
malaise					fréquence inconnue
<u>Démarche diagnostique</u>					
hyperkaliémie	fréquent		peu fréquent [†]	fréquent [‡]	
augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) [§]	rare				
augmentation de l'urée sanguine, de la créatinine sérique et le potassium sérique			fréquent		
hyponatrémie					fréquence inconnue
hypoglycémie				fréquent	

*Y compris gonflement du larynx, de la glotte, du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue (entraînant une obstruction des voies respiratoires) ; certains de ces patients avaient déjà

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

souffert d'un angioœdème lié à l'administration d'autres médicaments, notamment des inhibiteurs de l'ECA

**Y compris un syndrome de Purpura de Schönlein-Henoch

|| Surtout chez les patients présentant une déplétion intravasculaire, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou sous traitement avec des diurétiques à dose élevée

† fréquent chez les patients qui ont reçu 150 mg de losartan au lieu de 50 mg

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

§ Habituellement résolu à l'arrêt du traitement

Les effets indésirables supplémentaires suivants sont survenus plus fréquemment chez les patients ayant reçu du losartan que chez ceux ayant reçu un placebo (fréquences inconnues) : maux de dos, infections urinaires et symptômes pseudo-grippaux.

Troubles rénaux et urinaires :

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

Population pédiatrique

Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques semble être similaire à celui observé chez l'adulte. Les données sur la population pédiatrique sont limitées.

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

4.9 Surdosage

Symptômes d'intoxication

Peu de données sont disponibles concernant le surdosage chez les humains. La manifestation la plus probable d'un surdosage serait l'hypotension et la tachycardie. La bradycardie peut se produire à partir de la stimulation parasympathique (vagal).

Traitement de l'intoxication

En cas d'hypotension symptomatique, il faut instaurer un traitement de soutien. Les mesures prises dépendent du moment où le médicament a été pris et de la nature et de la gravité des symptômes. La priorité devrait être accordée à la stabilisation du système cardiovasculaire. L'administration d'une dose suffisante de charbon actif est indiquée après l'administration par voie orale. Ensuite, une surveillance étroite des paramètres vitaux doit être effectuée. Des paramètres vitaux doit être corrigée si nécessaire.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Le losartan est un antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1). L'angiotensine II, vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine et un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus (muscle lisse vasculaire, glande surrénale, reins et cœur par exemple) et exerce plusieurs actions biologiques importantes, y compris la vasoconstriction et la sécrétion d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le losartan inhibe sélectivement les récepteurs AT1. In vitro et in vivo, le losartan et son métabolite acide carboxylique pharmacologiquement actif, E-3174, inhibent tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II, quelle que soit les sources ou les voies de synthèse.

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Le losartan n'a pas d'effet agoniste ni bloque d'autres récepteurs hormonaux ou des canaux ioniques importants dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), l'enzyme qui dégrade la bradykinine. Il n'y a donc pas de potentialisation des effets indésirables induits par la bradykinine.

Lors de l'administration de losartan, la suppression de la rétroaction négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine induit une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP). Cette augmentation d'ARP entraîne une élévation de l'angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertensive et la diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone sont maintenues, ce qui indique l'inhibition efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du traitement par le losartan, l'ARP et le taux d'angiotensine II reviennent aux valeurs initiales dans les trois jours.

Le losartan et son principal métabolite actif ont une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs AT1 que pour les récepteurs AT2. Le métabolite actif est de 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.

Études sur l'hypertension

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, l'administration une fois par jour du losartan à des patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée a produit des réductions statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique. La tension artérielle mesurée 24 heures après la dose par rapport à 5 à 6 heures après la dose a montré une réduction de la tension artérielle sur 24 heures ; il n'y a pas eu de changement du rythme diurne naturel. À la fin de l'intervalle de dosage, la pression artérielle a diminué de 70 à 80 % de l'effet observé 5 à 6 heures après la dose.

Aucune élévation rapide de la tension artérielle (effet rebond) n'a été constatée chez les patients hypertendus qui ont arrêté de prendre le losartan. Malgré la diminution marquée de la pression artérielle***, le losartan n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque.

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

Étude LIFE

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) était une étude randomisée en triple aveugle, contrôlée contre comparateur actif, menée chez 9 193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan ou 50 mg d'aténolol une fois par jour. Si l'objectif de pression artérielle ($< 140/90$ mmHg) n'était pas atteint, l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) était ajoutée en premier lieu puis, si besoin, la dose de losartan ou d'aténolol était ensuite augmentée à 100 mg une fois par jour. D'autres antihypertenseurs, à l'exclusion des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des bêtabloquants, étaient ajoutés, si nécessaire, pour atteindre l'objectif de pression artérielle.

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

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de morbi-mortalité cardiovasculaire, mesuré par la réduction de l'incidence combinée de décès cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde. La pression artérielle a été abaissée significativement à des niveaux similaires dans les 2 groupes. Le traitement par le losartan a induit une réduction du risque de 13,0 % ($p = 0,021$, intervalle de confiance à 95 % 0,77-0,98) par rapport à l'aténolol pour le critère composite principal. Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence des AVC. Le losartan a réduit le risque d'AVC de 25 % par rapport à l'aténolol ($p = 0,001$, intervalle de confiance à 95 % 0,63-0,89).

L'incidence des décès cardiovasculaires et des infarctus du myocarde n'a pas été significativement différente entre les deux groupes.

Appartenance ethnique

Dans l'étude LIFE, le risque de présenter le critère composite principal, c'est-à-dire un événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, décès cardiovasculaire) et en particulier AVC, a été plus élevé chez les patients de race noire traités par le losartan que chez ceux recevant l'aténolol. Les résultats de morbi-mortalité cardiovasculaires, observés dans l'étude LIFE avec le losartan versus aténolol, ne concernent donc pas les patients hypertendus de race noire avec hypertrophie ventriculaire gauche.

Étude RENAAL

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

L'étude RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) était une étude clinique contrôlée internationale menée chez 1 513 patients diabétiques de type 2 présentant une protéinurie avec ou sans hypertension. 751 patients ont été traités par le losartan.

L'objectif de l'étude était de démontrer l'effet néphroprotecteur du losartan potassique en plus de l'effet bénéfique de la baisse de la pression artérielle.

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

Les investigateurs devaient augmenter la posologie du médicament étudié à 100 mg par jour si besoin ; 72 % des patients ont pris la dose de 100 mg par jour pendant la plus grande partie de l'étude. D'autres antihypertenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha- et bêtabloquants ainsi qu'antihypertenseurs d'action centrale) étaient autorisés dans les deux groupes en traitement d'appoint selon les besoins. Les patients ont été suivis pendant des périodes allant jusqu'à 4,6 ans (3,4 ans en moyenne). Le critère principal de l'étude était un critère composite comprenant le doublement de la créatininémie, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (nécessité de dialyse ou de transplantation) ou le décès.

Les résultats ont montré une réduction du risque de 16,1 % ($p = 0,022$) avec le losartan (327 événements) par rapport au placebo (359 événements) pour le nombre de patients atteignant le critère composite principal. Les résultats pour les composantes individuelles et associées suivantes du critère d'évaluation principal ont montré une réduction significative du risque dans le groupe traité par le losartan : Réduction de 25,3 % du risque de voir doubler la créatinine sérique ($p = 0,006$) ; réduction de 28,6 % du risque d'insuffisance rénale terminale ($p = 0,002$) ; réduction de 19,9 % du risque d'insuffisance rénale terminale ou de décès ($p = 0,009$) ; réduction de 21,0 % du risque de voir doubler la créatinine sérique ou d'insuffisance rénale terminale ($p = 0,01$). L'incidence de mortalité toute cause n'a pas été significativement différente entre les deux groupes. Dans cette étude, le losartan a été généralement bien toléré, le nombre d'arrêts de traitement pour événements indésirables étant comparable entre les deux groupes.

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Étude HEAAL

L'étude HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) était une étude clinique contrôlée menée dans le monde entier auprès de 3834 patients âgés de 18 à 98 ans souffrant d'insuffisance cardiaque (classe II-IV de la NYHA) et ne tolérant pas le traitement par inhibiteur de l'ECA. Les patients ont été randomisés pour recevoir du losartan 50 mg une fois par jour ou du losartan 150 mg, dans le cadre d'un traitement conventionnel sans inhibiteurs de l'ECA. Les patients ont été suivis pendant plus de 4 ans (médiane 4,7 ans). Le critère principal de l'étude était un critère composite de décès toutes causes confondues ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Un traitement par 150 mg de losartan (828 événements) par rapport à un traitement par 50 mg de losartan (889 événements) a permis de réduire de 10,1 % ($p=0,027$, intervalle de confiance à 95 % 0,82-0,99) le risque de voir le nombre de patients atteindre le critère composite primaire. Ce résultat est essentiellement dû à une réduction de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été réduit de 13,5% avec 150 mg de losartan par rapport à 50 mg de losartan ($p=0,025$, intervalle de confiance à 95% 0,76-0,98). Le taux de mortalité toutes causes confondues n'était pas significativement différent entre les groupes de traitement. L'insuffisance rénale, l'hypotension et l'hyperkaliémie étaient plus fréquentes dans le groupe 150 mg que dans le groupe 50 mg, mais ces effets indésirables n'ont pas conduit à un nombre significativement plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe 150 mg.

Études ELITE I et ELITE II

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

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

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

initiale de 12,5 mg, augmentée à 25 mg puis à 50 mg trois fois par jour). Le critère principal de cette étude prospective était la mortalité toute cause.

Dans cette étude, 3152 patients souffrant d'insuffisance cardiaque (classe II-IV de la NYHA) ont été suivis pendant près de deux ans (médiane : 1,5 an) pour déterminer si le losartan s'avère plus efficace que le captopril pour réduire la mortalité toutes causes confondues. Le critère principal n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le losartan et le captopril pour la réduction de la mortalité toute cause.

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

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

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

Deux essais complets, randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ont étudié l'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet bénéfique significatif sur les résultats et la mortalité rénales et / ou cardiovasculaires, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, une insuffisance rénale aigue et/ou une hypotension a été observé par rapport à une monothérapie. Ces résultats, compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, s'appliquent également aux autres inhibiteurs de l'ECA et aux bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) est une étude qui visait à tester l'avantage d'ajouter l'aliskiren au traitement standard d'un inhibiteur d'ECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et de maladie rénale chronique, de maladie cardiovasculaire ou des deux. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Des décès d'origine cardiovasculaires et des AVC étaient numériquement plus fréquents dans le groupe traité avec de l'aliskiren que dans le groupe placebo et des événements indésirables et indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité avec de l'aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Hypertension pédiatrique

L'effet antihypertenseur du losartan a été établi dans une étude clinique portant sur 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, ayant un poids corporel > 20 kg et un débit de filtration glomérulaire > 30 ml/min/1,73 m². Les patients pesant de > 20 kg à < 50 kg ont reçu soit 2,5, 25 ou 50 mg de losartan par jour et les patients pesant > 50 kg ont reçu soit 5, 50 ou 100 mg de losartan par jour. A la fin des trois semaines, le losartan pris une fois par jour avait fait diminuer de façon dose-dépendante la pression artérielle au creux de l'effet.

Globalement, on a observé une relation dose/ effet. La relation dose-réponse était très évidente dans le groupe à faible dose par rapport au groupe à dose moyenne (période I : -6,2 mmHg vs. - 11,65 mmHg), mais elle a été atténuée en comparant le groupe à dose moyenne au groupe à dose élevée (période I : -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). 2,5 mg et 5 mg, les doses les plus faibles étudiées correspondant à une dose quotidienne moyenne de 0,07 mg/ kg, ne semblent pas présenter une efficacité antihypertensive constante.

Ces résultats ont été confirmés au cours de la période II de l'étude où les patients ont été randomisés pour continuer le losartan ou le placebo, après trois semaines de traitement. Le groupe recevant la dose moyenne (6,70 mmHg pour la dose moyenne contre 5,38 mmHg pour la dose élevée) présentait

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

la plus grande différence dans l'augmentation de la tension artérielle par rapport au placebo. L'augmentation de la pression artérielle diastolique minimale était la même chez les patients recevant un placebo et chez ceux continuant à prendre du losartan à la dose la plus faible de chaque groupe, ce qui suggère à nouveau que la dose la plus faible de chaque groupe n'a pas eu d'effet antihypertenseur significatif.

Les effets à long terme du losartan sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés. L'efficacité à long terme d'un traitement antihypertenseur par le losartan pendant l'enfance pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaires n'a pas été établie.

Une étude clinique de 12 semaines contrôlée par placebo et par un traitement actif (amlodipine) a évalué l'effet du losartan sur la protéinurie chez des enfants hypertendus (N=60) et normotendus (N=246). La protéinurie a été définie comme un rapport protéine urinaire/créatinine $\geq 0,3$. Les patients hypertendus (âgés de 6 à 18 ans) ont été randomisés pour recevoir le losartan (n=30) ou l'amlodipine (n=30). Les patients normotendus (âgés de 1 à 18 ans) ont été randomisés pour recevoir le losartan (n=122) ou un placebo (n=124). Le losartan a été administré à des doses de 0,7 mg/kg à 1,4 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 100 mg par jour). L'amlodipine a été administrée à des doses de 0,05 mg/kg à 0,2 mg/kg (jusqu'à la dose maximale de 5 mg par jour).

Dans l'ensemble, après 12 semaines de traitement, les patients recevant du losartan ont connu une réduction statistiquement significative de la protéinurie par rapport à la valeur initiale de 36 % contre une augmentation de 1 % dans le groupe placebo/amlodipine ($p \leq 0,001$). Les patients hypertendus traités par le losartan présentaient une réduction de la protéinurie par rapport à la valeur initiale de -41,5 % (IC 95 % -29,9 ; -51,1) par rapport à +2,4 % (IC 95 % -22,2 ; 14,1) dans le groupe amlodipine. La baisse de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique était plus importante dans le groupe losartan (-5,5/-3,8 mmHg) que dans le groupe amlodipine (-0,1/+0,8 mmHg). Chez les enfants normotendus, une légère diminution de la pression artérielle a été observée dans le groupe losartan (-3,7/-3,4 mmHg) par rapport au placebo. Aucune relation significative n'a été constatée entre la baisse de la protéinurie et la pression artérielle, mais

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

la baisse de la pression artérielle pourrait être en partie à l'origine de la baisse de la protéinurie dans le groupe traité par le losartan.

Les effets à long terme du losartan chez les enfants atteints de protéinurie ont été étudiés pour une durée allant jusqu'à 3 ans dans la phase ouverte supplémentaire de la même étude évaluant l'innocuité, à laquelle tous les patients ayant terminé l'étude de base de 12 semaines ont été invités à participer. Au total, 268 patients sont entrés dans la phase ouverte supplémentaire et ont été randomisés à nouveau en losartan (N=134) ou en énalapril (N=134) et 109 patients ont eu ≥ 3 ans de suivi (point d'arrêt pré-spécifié ≥ 100 patients achevant 3 ans de suivi dans la période d'extension). Les doses de losartan et d'énalapril, administrées à la discrétion des chercheurs, étaient respectivement de 0,30 à 4,42 mg/kg/jour et de 0,02 à 1,13 mg/kg/jour. Les doses

quotidiennes maximales de 50 mg pour un poids corporel < 50 kg et de 100 mg > 50 kg n'ont pas été dépassées pour la plupart des patients pendant la phase supplémentaire de l'étude.

En bref, les résultats de l'extension de l'innocuité montrent que le losartan a été bien toléré et qu'il a entraîné une diminution soutenue de la protéinurie sans changement appréciable du débit de filtration glomérulaire (DFG) sur 3 ans. Chez les patients normotendus (n=205), l'énalapril a eu un effet numériquement plus important que le losartan sur la protéinurie (-33,0% (IC 95% - 47,2 ; - 15,0) vs -16,6% (IC 95% -34,9 ; 6,8)) et sur le DFG (9,4 (IC 95% 0,4 ; 18,4) vs -4,0 (IC 95% -13,1 ; 5,0) ml/min/1,73m²). Chez les patients hypertendus (n=49), le losartan a eu un effet numériquement plus important sur la protéinurie (-44,5% (IC 95% -64,8 ; -12,4) vs -39,5% (IC 95% -62,5 ; -2,2)) et sur le DFG (18,9 (IC 95% 5,2 ; 32,5) vs -13,4 (IC 95% -27,3 ; 0,6)) ml/min/1,73m²).

Un essai clinique ouvert d'adaptation posologique, a été mené pour étudier la sécurité et l'efficacité du losartan chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois à 6 ans souffrant d'hypertension. Au total, 101 patients ont été répartis au hasard dans l'une des trois doses initiales différentes de losartan en ouvert. : une faible dose de 0,1 mg/kg/jour (N=33), une dose moyenne de 0,3 mg/kg/jour (N=34), ou une dose élevée de 0,7 mg/kg/jour (N=34). 27 d'entre eux étaient des nourrissons, définis comme des enfants âgés de 6 mois à 23 mois. Le médicament de l'étude a été ajusté à la dose suivante aux semaines 3, 6 et 9 pour les patients dont la tension artérielle n'était pas conforme aux objectifs et

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

qui ne recevaient pas encore la dose maximale (1,4 mg/kg/jour, sans dépasser 100 mg/jour) de losartan.

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

En résumé, la diminution moyenne de la pression artérielle par rapport à la valeur initiale était similaire dans tous les groupes de traitement (le changement de la valeur initiale à la semaine 3 de la PAS était de -7,3, -7,6 et -6,7 mmHg pour les groupes à faible, moyenne et forte dose, respectivement ; la réduction de la valeur initiale à la semaine 3 de la PAD était de -8,2, -5,1 et -

6,7 mmHg pour les groupes à faible, moyenne et forte dose) ; cependant, il n'y avait pas d'effet dose-dépendant statistiquement significatif pour la PAS et la PAD.

Le losartan a été généralement bien toléré chez les enfants hypertendus âgés de 6 mois à 6 ans après 12 semaines de traitement, à des doses allant jusqu'à 1,4 mg/kg. Le profil de sécurité global s'est avéré comparable entre les groupes de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage, en formant un métabolite actif sous forme d'acide carboxylique, et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33 %. La concentration maximale moyenne du losartan et de son métabolite actif sont atteintes en 1 heure et 3 à 4 heures respectivement.

Distribution

Le losartan et son métabolite actif sont liés à ≥ 99 % aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Le volume de distribution de losartan est de 34 litres. Biotransformation

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie intraveineuse ou orale sont transformés en son métabolite actif. Après l'administration orale et intraveineuse de losartan potassique marqué au ^{14}C , la radioactivité en circulation dans le plasma est attribuée essentiellement au losartan et à son métabolite actif. Une très faible transformation du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ 1 % des patients étudiés.

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

Élimination

Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 600 ml/min et 50 ml/min. La clairance rénale du losartan et son métabolite actif sont respectivement d'environ 74 ml/min et 26 ml/min. Après administration orale, environ 4 % de la dose de losartan sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et environ 6 % sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et celle de son métabolite actif sont linéaires pour des doses orales de losartan potassique pouvant atteindre 200 mg.

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

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

Caractéristiques des patients

Les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif observées chez des hommes hypertendus âgés ne sont pas significativement différentes de celles observées chez des hommes hypertendus plus jeunes.

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Chez des femmes hypertendues, les concentrations plasmatiques du losartan ont été jusqu'à deux fois plus élevées que chez des hommes hypertendus, alors que celles du métabolite actif n'ont pas été différentes entre les hommes et les femmes.

Après l'administration orale chez des patients présentant une cirrhose hépatique alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif ont été 5 et 1,7 fois plus élevées respectivement que chez le jeune volontaire de sexe masculin (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les concentrations plasmatiques du losartan ne sont pas modifiées chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 10 ml/ mn. Par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, l'ASC du losartan est environ 2 fois plus élevée chez les patients sous hémodialyse. Les concentrations plasmatiques du métabolite actif ne sont pas modifiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou sous hémodialyse.

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

Pharmacocinétique chez les enfants

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'Homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, génotoxicité et de potentiel cancérigène. Dans les études de toxicité à doses répétées, l'administration de losartan a induit une diminution des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une augmentation de l'urée-N dans le sérum et des augmentations occasionnelles de la créatinine sérique, une diminution du poids du coeur (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Comme d'autres substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine, le losartan a provoqué des effets indésirables sur le développement tardif du fœtus, entraînant la mort du fœtus et des malformations.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline Amidon de maïs Hydroxybenzoate de méthyle Hydroxybenzoate de propyle Silice colloïdale anhydre Glycolate d'amidon sodique Stéarate de magnésium, Talc, Instacoat universel (A05R01149) (VERT)

6.2 Incompatibilités

Sans Objet

6.3 Durée de conservation

36 mois à compter de la date de fabrication.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30 °C, hors de la portée des enfants

6.5 Nature et contenu du recipient

Plaquette thermoformée Alu/Alu , 3x 10 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigence particulière

6.7 Inscription sur une liste des substances toxiques

Liste 1



MICRO LABS LIMITED, INDE
MODULE 1 : DOSSIER ADMINISTRATIF
ANGIZAAR-50 (Losartan Potassium Comprimés 50 mg)

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et adresses du site de fabrication

MICRO LABS LIMITED

No.31, Race Course Road

Bangalore-560 001, INDE

8. Le nom et l'adresse du (des) fabricant(s)

MICRO LABS LIMITED

92, Sipcot Industrial Complex,

Hosur-635 126, Inde

9. Numéros d'autorisation de mise sur le marché

E-2006-125

10. Date de première autorisation

12.05.2016

11. Date de mise à jour du texte

mai 2022