

DEMANDE D'ENREGISTREMENT DE FICHIERS

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
(RCP)**

RAASAR
(Losartan Potassique Comprimés BP 50
mg)

Logo du laboratoire:



FIZA HEALTHCARE LTD.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE COMMERCIALISATION SUR LE MARCHE

FIZA HEALTHCARE LTD.

Boîte postale. N° 1961, Dubaï, Émirats arabes unis
Suite 303-305, Tour Al Futtaim,
Rue Al Maktoum, Deira.

LIEU DE PRODUCTION ET LE CONTRÔLE DES PRODUITS

SWISS GARNIER LIFE SCIENCES

21-23, la zone industrielle, Mehatpur,
UNA Dist, Himachal Pradesh, en Inde,
Pincode -174315.

1. Nom des médicaments: RAASAR (Losartan Potassique Comprimés BP 50 mg)

2. Composition qualitative et quantitative:

Chaque comprimé pelliculé contient:

Losartan Potassique BP.....50 mg

Excipients..... q.s.

Couleur: Couleurs approuvées utilisées

Sr.No.	Ingrédients	Spec.	Qté. Par comprimé (mg)
01	*Potassique de Losartan	BP	50
02	Cellulose microcristalline	BP	25
03	Amidon	BP	36
04	P.V.P.K.30	BP	6.0
05	Eau purifiée	BP	q.s
06	Crosspovidone	BP	10.0
07	Croscarmellose sodique	BP	20.0
08	Stéarate de magnésium	BP	3.0
09	Cellulose microcristalline	BP	28
10	Dioxyde de silicone colloïdal	BP	2
11	Instacoat Aqua	IHS	4.750
12	Jaune de quinoléine Supra	IHS	0.250
13	Eau purifiée	BP	q.s

3. Forme pharmaceutique : Comprimé pelliculé

4. Données cliniques :

4.1. Indications thérapeutiques :

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte et chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans.
- Traitement de l'insuffisance rénale chez les patients adultes hypertendus et diabétiques de type 2 avec protéinurie $\geq 0,5$ g/jour dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les 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'une incompatibilité, en particulier de la toux, ou d'une contre-indication. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui ont été stabilisés par un inhibiteur de l'ECA ne doivent pas passer au losartan. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 % et doivent être cliniquement stables et suivre un schéma thérapeutique établi pour l'insuffisance cardiaque chronique.
- Réduction du risque d'AVC chez les patients hypertendus adultes présentant une hypertrophie ventriculaire gauche documentée par ECG (voir rubrique 5.1 Etude LIFE, Race).

4.2 Posologie et mode d'administration :

Posologie

Hypertension

La dose habituelle de départ et d'entretien est de 50 mg une fois par jour pour la plupart des patients. L'effet antihypertenseur maximal est atteint 3 à 6 semaines après le début du traitement. Certains patients peuvent bénéficier d'un bénéfice supplémentaire en augmentant la dose à 100 mg une fois par jour (le matin).

Losartan Potassique peut être administré avec d'autres antihypertenseurs, en particulier avec des diurétiques (par exemple, l'hydrochlorothiazide).

Population pédiatrique

Il existe des données limitées sur l'efficacité et la sécurité de Losartan Potassique chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans pour le traitement de l'hypertension. Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles chez les enfants hypertendus âgés de plus d'un mois. Pour les patients pouvant avaler des comprimés, la dose recommandée est de 25 mg une fois par jour chez les patients de > 20 à < 50 kg. (Dans des cas exceptionnels, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 50 mg une fois par jour). La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

Chez les patients > 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans des cas exceptionnels, la dose peut être ajustée à un maximum 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.

Losartan Potassique n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans, car des données limitées sont disponibles pour ces groupes de patients.

Il n'est pas recommandé chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m², car aucune donnée n'est disponible.

Losartan Potassique n'est pas non plus recommandé chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Utilisation chez les personnes âgées

Bien qu'il faille envisager l'instauration d'un traitement par 25 mg chez les patients de plus de 75 ans, un ajustement posologique n'est généralement pas nécessaire chez les personnes âgées.

Mode d'administration

Losartan Potassique doit être avalé avec un verre d'eau.

Losartan Potassique peut être administré avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante de Losartan Potassique avec des produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Hypersensibilité

Angio-œdème. Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) doivent être étroitement surveillés.

Hypotension et déséquilibre électrolytique/liquide

Une hypotension symptomatique, en particulier après la première dose et après augmentation de la dose, peut survenir chez les patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée suite à un traitement diurétique vigoureux, une restriction alimentaire en sel, une diarrhée ou des vomissements. Ces conditions doivent être corrigées avant l'administration de Losartan Potassique, ou une dose initiale plus faible doit être utilisée. Ceci s'applique également aux enfants de 6 à 18 ans.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients insuffisants cardiaques, avec ou sans insuffisance rénale, il existe - comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine - un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë).

Mise en garde spéciale concernant les excipients

Losartan Potassique contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Autres avertissements et précautions

Comme observé pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le losartan et les autres antagonistes de l'angiotensine sont apparemment moins efficaces pour abaisser la tension artérielle chez les Noirs que chez les non-Noirs, peut-être en raison de la prévalence plus élevée des états d'hyponémie dans la population hypertendue noire.

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

D'autres agents antihypertenseurs peuvent augmenter l'action hypotensive du losartan. L'utilisation concomitante avec d'autres substances pouvant induire une hypotension en tant qu'effet 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 carboxy-acide actif. Dans un essai clinique, il a été constaté que le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9) diminue l'exposition au métabolite actif d'environ 50 %. Il a été constaté qu'un traitement concomitant du losartan et de la rifampicine (inducteur des enzymes du métabolisme) a entraîné une réduction de 40 % de la concentration plasmatique du métabolite actif. La pertinence clinique de cet effet est inconnue. Aucune différence d'exposition n'a été observée avec un traitement concomitant par la fluvastatine (faible inhibiteur du CYP2C9).

Comme avec d'autres médicaments bloquant l'angiotensine II ou ses effets, utilisation concomitante d'autres médicaments qui retiennent le Potassique (par exemple diurétiques épargneurs de Potassique : amiloride, triamtèrene, spironolactone) ou peuvent augmenter les taux de Potassique (par exemple héparine), suppléments potassiques ou substituts du sel contenant du Potassique peut entraîner une augmentation de la kaliémie. La co-médication est déconseillée.

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA. De très rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'administration concomitante de lithium et de losartan doit être entreprise avec prudence. Si cette association s'avère indispensable, une surveillance de la lithémie est recommandée lors d'une utilisation concomitante.

Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des AINS (c'est-à-dire des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, de l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et des AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir. L'utilisation concomitante d'antagonistes ou de diurétiques de l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il faut envisager de surveiller la fonction rénale après le début du traitement concomitant, et périodiquement par la suite.

4.6. Grossesse et allaitement :

Grossesse

L'utilisation d'AIIRA n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. L'utilisation des AIIRA est contre-indiquée pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse.

Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; cependant, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'y ait pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque avec les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (AIIRA), des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. À moins que la poursuite du traitement par AIIRA ne soit considérée comme essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse doivent être remplacées par des traitements antihypertenseurs alternatifs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par losartan doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré.

L'exposition au traitement par AIIRA au cours des deuxième et troisième trimestres est connue pour induire une toxicité fœtale humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Si l'exposition aux AIIRA s'est produite à partir du deuxième trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé.

Les nourrissons dont les mères ont pris des AIIRA doivent être étroitement surveillés pour détecter une hypotension.

Lactation

Étant donné qu'aucune information n'est disponible concernant l'utilisation de Losartan Potassique pendant l'allaitement, Losartan Potassique n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement sont préférables, en particulier pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut garder à l'esprit que des vertiges ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise d'un traitement antihypertenseur, en particulier lors de l'instauration du traitement ou lors d'une augmentation de la dose.

4.8 Effets indésirables :

Le losartan a été évalué dans les études cliniques comme suit :

- Dans un essai clinique contrôlé chez > 3000 patients adultes âgés de 18 ans et plus pour l'hypertension essentielle.
- Dans un essai clinique contrôlé chez 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans.
- Dans un essai clinique contrôlé chez > 9000 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans présentant une hypertrophie ventriculaire gauche.
- Dans des essais cliniques contrôlés chez > 7700 patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique.
- Dans un essai clinique contrôlé chez > 1500 patients diabétiques de type 2 âgés de 31 ans et plus atteints de protéinurie.

Dans ces essais cliniques, l'événement indésirable le plus fréquent était les étourdissements.

Population pédiatrique

Le profil des effets indésirables chez les patients pédiatriques semble être similaire à celui observé chez les patients adultes. Les données dans la population pédiatrique sont limitées.

4.9 Surdosage :

Symptômes d'intoxication

Des données limitées sont disponibles concernant le surdosage chez l'homme. La manifestation la plus probable d'un surdosage serait l'hypotension et la tachycardie. Une bradycardie peut survenir à la suite d'une stimulation parasympathique (vagale).

Traitement de l'intoxication

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

Les mesures dépendent du moment de la prise du médicament et de la nature et de la gravité des symptômes. La stabilisation du système cardiovasculaire doit être prioritaire. Après prise orale, l'administration d'une dose suffisante de charbon activé est indiquée. Ensuite, une surveillance étroite des paramètres vitaux doit être effectuée. Les paramètres vitaux doivent être corrigés si nécessaire.

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

5 Propriétés pharmacologiques :

5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Le losartan est un antagoniste oral synthétique des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1). L'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, est la principale hormone active du système rénine/angiotensine et un déterminant important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie au récepteur AT1 présent dans de nombreux tissus (par exemple, les muscles lisses vasculaires, les glandes surrénales, les reins et le cœur) et provoque plusieurs actions biologiques importantes, notamment la vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le losartan bloque sélectivement le récepteur AT1. Le losartan in vitro et in vivo et son métabolite acide carboxylique pharmacologiquement actif E-3174 bloquent toutes les actions physiologiquement pertinentes de l'angiotensine II, quelle que soit la source ou la voie de sa synthèse. Le losartan n'a pas d'effet agoniste et ne bloque pas d'autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques importants dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), l'enzyme qui dégrade la bradykinine. Par conséquent, il n'y a pas de potentialisation des effets indésirables médiés par la bradykinine.

Lors de l'administration de Losartan, l'élimination du rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP). L'augmentation de la PRA entraîne une augmentation de l'angiotensine II dans le plasma. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertensive et la suppression de la concentration plasmatique d'aldostérone sont maintenues, indiquant un blocage efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du losartan, les valeurs de PRA et d'angiotensine II sont tombées en trois jours aux valeurs de base.

Le losartan et son principal métabolite actif ont tous deux une affinité bien plus grande pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2. Le métabolite actif est 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption

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

Distribution

Le losartan et son métabolite actif sont tous deux liés à 99 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le volume de distribution du losartan est de 34 litres.

Biotransformation

Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie intraveineuse ou orale est convertie en son métabolite actif. Après administration orale et intraveineuse de losartan Potassique marqué au ¹⁴C, la radioactivité plasmatique circulante est principalement attribuée au losartan et à son métabolite actif. Une conversion minimale du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ un pour cent des individus étudiés.

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

Élimination

La clairance plasmatique du losartan et de son métabolite actif est d'environ 600 ml/min et 50 ml/min, respectivement. La clairance rénale du losartan et de son métabolite actif est d'environ 74 ml/min et 26 ml/min, respectivement. Lorsque le losartan est administré par voie orale, environ 4 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines, et environ 6 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire avec des doses orales de losartan potassique allant jusqu'à 200 mg. Après administration orale, les concentrations plasmatiques de losartan et de son métabolite actif diminuent de façon polyexponentielle avec une demi-vie terminale d'environ 2 heures et 6 à 9 heures, respectivement. Lors d'une administration unique par jour de 100 mg, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de manière significative dans le plasma.

Les excrétions biliaires et urinaires contribuent à l'élimination du losartan et de ses métabolites. Après administration orale/intraveineuse de losartan marqué au ¹⁴C chez l'homme, environ 35 % / 43 % de la radioactivité est récupérée dans les urines et 58 % / 50 % dans les selles.

5.3 Données de sécurité précliniques :

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, de génotoxicité et de potentiel cancérigène. Dans les études de toxicité à doses répétées, l'administration de losartan a induit une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une augmentation de l'urée-N dans le sérum et des augmentations occasionnelles de la créatinine sérique, une diminution du poids du cœur (sans un corrélat histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies). Comme d'autres substances qui affectent directement le système rénine-angiotensine, il a été démontré que le losartan induit des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, entraînant la mort du fœtus et des malformations.

6. Renseignements pharmaceutiques:

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, Amidon, P.V.P.K.30, Eau purifiée, Crosspovidone, Croscarmellose sodique, Stéarate de magnésium, Cellulose microcristalline, Dioxyde de silicone colloïdal, Instacoat Aqua, Jaune de quinoléine Supra

6.2 Incompatibilités : Sans objet

6.3 Durée de conservation : 36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation :

Conserver dans un endroit frais et sec à une température inférieure à 25°C. Protéger de la lumière.

GARDER LES MÉDICAMENTS À LA PORTÉE DES ENFANTS.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur : Plaquette thermoformée Alu-Alu de 10 comprimés, ces 3 plaquettes thermoformées sont emballées dans un carton primaire avec la notice d'emballage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations :

Aucune exigence particulière.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

FIZA HEALTHCARE LTD.

Boîte postale. No. 1961, Dubaï, Émirats arabes unis
Suite 303-305, Tour Al Futtaim,
Rue Al Maktoum, Deira.

Nom du fabricant

SWISS GARNIER LIFE SCIENCES

21-23, la zone industrielle, Mehatpur,
UNA Dist, Himachal Pradesh, en Inde,
Pincode -174315.

8. Numéro d'autorisation de mise sur le marché : Sans objet

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation : Sans objet

10. Date de révision du texte : 15 Octobre 2022