

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RAASAR-AM ((Losartan Potassium 50mg et Amlodipine 5mg Comprimés)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition:

Chaque comprimé pelliculé contient :

Losartan Potassique BP.....50 mg

Bésylate d'amlodipine BP

Équivalent à l'amlodipine.....5 mg

Excipients..... Q. s

Couleurs : Couleur(s) approuvée(s) utilisée(s).

Chaque comprimé contient 62,56 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

SR. No	Ingrédients	Caractéristiqu es	Quantité en mg/comprimé	Raisonnement
1	La cellulose microcristalline	BP	150.22	Liant
2	Amidon de maïs	BP	82.5	Liant/Désintégrant
3	Glycollate d'amidon sodique	BP	10	Désintégrant
4	Povidone K-30	BP	8	Liant
5	Eau purifiée	BP	q.s	Véhicule
6	**Bésylate d'amlodipine BP Équivalent à l'amlodipine..... .5 mg	BP	6.94 mg 5mg	Actif
7	Dicalcium de phosphate	BP	15	Remplissage
8	**Losartan potassique	BP	50	Actif
9	Glycolate d'amidon sodique	BP	20	Désintégrant
10	La cellulose microcristalline	BP	21.34	Désintégrant
11	Povidone K-30	BP	8	Liant
12	Dioxyde de silicium colloïdal	BP	3	Adsorbent
13	Stéarate de magnésium	BP	3	Lubrifiant
14	Hydroxypropylméthylcellulose	BP	7.13	Ancien du cinéma
15	Talc purifié	BP	0.87	Glissant
16	Le dioxyde de titane	BP	0.88	Pigment

17	Polyéthylène glycol 6000	BP	1.13	Plastifiant
18	Laque jaune de quinoléine	IHS	2.50	Colorant
19	Eau purifiée	BP	q.s	Véhicule

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Pour traiter l'hypertension artérielle et un type de douleur thoracique appelée angine de poitrine
- Pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients souffrant d'hypertension artérielle et d'un problème cardiaque appelé hypertrophie ventriculaire gauche
- Pour ralentir l'aggravation de la néphropathie diabétique (néphropathie) chez les patients atteints de diabète de type 2 qui souffrent ou ont souffert d'hypertension

4.2. Posologie et mode d'administration

Dosage

La dose recommandée est d'un comprimé par jour. L'association à dose fixe n'est pas adaptée au traitement initial. La dose doit être ajustée en fonction de la dose des composants individuels de la combinaison pendant la transition. Si un ajustement posologique est nécessaire, il doit être effectué par titrage individuel des composants individuels de l'association.

Personnes âgées : Le schéma posologique habituel est recommandé chez les personnes âgées, cependant, la dose doit être augmentée avec prudence. Les patients âgés et plus jeunes sont également bien tolérés avec des doses similaires d'amlodipine. Bien qu'aucun ajustement posologique du losartan ne soit généralement nécessaire chez les patients âgés, l'instauration d'un traitement par losartan 25 mg doit être envisagée chez les patients de plus de 75 ans.

Utilisation chez les patients présentant une diminution du volume intravasculaire

Une dose initiale de 25 mg de losartan une fois par jour doit être envisagée chez les patients présentant un volume intravasculaire réduit (par exemple, ceux traités par des diurétiques à forte dose)

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Il n'y a pas de corrélation entre les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine et la sévérité de l'insuffisance rénale, par conséquent, les doses habituelles sont recommandées. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Aucun ajustement de la dose initiale de losartan n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Des doses plus faibles de losartan doivent être envisagées 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. La dose recommandée d' amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée n'a pas été établie. Par conséquent, la dose doit être choisie avec prudence et le traitement doit être initié à des doses plus faibles.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'emploi : Il peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux dérivés de la dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. pour les excipients mentionnés dans
- 2ème et 3ème trimestres de grossesse
- De graves problèmes de foie.
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris cardiogénique).
- Obstruction des voies d'éjection du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade) ;
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

Hypotension et déséquilibre électrolytique / liquide circulant

Une hypotension symptomatique (en particulier après la première dose et après l'augmentation de la dose) peut survenir chez les patients présentant une déplétion du volume circulant et/ou du sodium due à un traitement diurétique intensif, à une réduction du sel alimentaire, à une diarrhée ou à des vomissements. Ces conditions doivent être corrigées avant d'initier le traitement ou une dose initiale plus faible doit être utilisée.

Un déséquilibre électrolytique

Les patients avec (ou sans) insuffisance rénale et diabète ont souvent un déséquilibre électrolytique qui nécessite une attention particulière. Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale, l'incidence de l'hyperkaliémie a été plus élevée dans le groupe losartan que dans le groupe placebo. Par conséquent, les taux plasmatiques de potassium et la clairance de la créatinine doivent être étroitement surveillés, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques et dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min. L'utilisation concomitante de losartan avec des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple des médicaments contenant du t -riméthoprimé) n'est pas recommandée.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée.

Maladie coronarienne et maladie cérébrovasculaire

Comme avec tout agent antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ischémiques et de maladies cérébrovasculaires peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Patients souffrant d'insuffisance cardiaque

Comme avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les patients insuffisants cardiaques (avec ou sans problèmes rénaux) présentent un risque d'hypotension artérielle sévère et de problèmes rénaux (souvent aigus). L'expérience de traitement avec le losartan est insuffisante chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale sévère concomitante, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA grade IV) et chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et d'arythmies cardiaques symptomatiques mettant en jeu le pronostic vital. Par conséquent, le losartan doit être utilisé avec prudence chez ces patients. L'association losartan et bêta-bloquants doit être utilisée avec prudence.

Les inhibiteurs calciques, tels que l'amlodipine, doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ces patients peuvent présenter un risque accru d'événements cardiovasculaires et de décès. Dans une étude à long terme contrôlée contre placebo, l'incidence de l'œdème pulmonaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA grade III et IV) était plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe placebo.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

Des modifications de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, ont été rapportées en raison de l'inhibition de l'activité du système rénine-angiotensine (en particulier chez les patients présentant une dépendance du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une insuffisance rénale préexistante).). Comme avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique a été rapportée chez des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein unique. Ces problèmes rénaux peuvent disparaître après l'arrêt du traitement. Le losartan doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose d'un rein solitaire.

Ces patients peuvent prendre les doses habituelles d'amlodipine. Il n'y a pas de corrélation entre les variations des concentrations plasmatiques d'amlodipine

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

Interactions liées au losartan

D'autres agents antihypertenseurs peuvent potentialiser l'effet hypotenseur du losartan. L'utilisation concomitante avec d'autres substances (telles que les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène ou l'amifostine) pouvant provoquer des effets indésirables tels que l'hypotension peut augmenter le risque d'hypotension.

Le losartan est principalement métabolisé par l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP) pour former le métabolite actif de l'acide carboxylique. Dans une étude clinique, le fluconazole, un inhibiteur du CYP2C9, a atténué le métabolite actif d'environ 50 %. Il a été démontré qu'un traitement concomitant par le losartan et l'inducteur de l'enzyme métabolisante rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du métabolite actif de 40 %. La signification clinique de ce phénomène est inconnue. Aucune différence d'intensité d'exposition n'a été observée lors d'un traitement concomitant par la fluvastatine (un faible inhibiteur du CYP2C9).

Comme avec d'autres médicaments qui bloquent l'angiotensine II ou ses effets, l'utilisation concomitante de médicaments qui piègent le potassium (tels que les diurétiques d'épargne potassique amiloride, triamtérène, spironolactone) ou augmentent les taux d'ions potassium (tels que l'héparine, les médicaments contenant du triméthoprim), des suppléments de potassium ou les substituts de sel peuvent entraîner une augmentation du potassium sérique. L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. Très rarement, de tels événements ont été rapportés avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de lithium et de losartan. Si une telle association est clairement requise, une surveillance des ions lithium sériques est recommandée lors de l'utilisation concomitante.

Lorsque des antagonistes de l'angiotensine II sont co-administrés 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), l'effet antihypertenseur peut être diminué. L'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut augmenter le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, et augmenter les taux sériques de potassium, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. Cette association doit être utilisée 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, puis périodiquement par la suite.

Les données cliniques suggèrent que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) en association avec les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou l'aliskirène a été associé à une augmentation des effets indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) . par rapport à un seul médicament qui affecte le SRAA.

Interactions liées à l'amlodipine

Effets des autres médicaments sur l'amlodipine

Inhibiteurs du CYP3A4 : L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides (par exemple érythromycine ou clarithromycine), vérapamil ou diltiazem) peut augmenter de manière significative l'exposition à l'amlodipine chez les personnes âgées, entraînant un risque accru d'hypotension. Ces

changements pharmacocinétiques peuvent être plus prononcés chez les patients, par conséquent une surveillance clinique et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.

Inducteurs du CYP3A4 : Les concentrations plasmatiques d'amlodipine peuvent varier en cas de co-administration avec des inducteurs connus du CYP3A4. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et un ajustement posologique doit être envisagé pendant et après l'administration concomitante, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, *Hypericum perforatum*).

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité de l'amlodipine peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut exacerber l'effet hypotenseur.

Dantrolène (sous forme de perfusion) : Des cas mortels de fibrillation ventriculaire gauche et de collapsus cardiovasculaire ont été rapportés chez des animaux associés à une hyperkaliémie suite à l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse. En raison du risque d'hyperkaliémie, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs calciques, tels que l'amlodipine, doit être évitée chez les patients présentant une éventuelle hyperthermie maligne et dans le traitement de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

L'effet antihypertenseur de l'amlodipine est potentialisé par les effets antihypertenseurs d'autres agents antihypertenseurs.

Tacrolimus : la co-administration de tacrolimus avec l'amlodipine augmente le risque d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus.

Inhibiteurs du récepteur cible de la rapamycine (mTOR) : les inhibiteurs de mTOR tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur du CYP3A. Lorsque l'amlodipine est co-administrée avec des inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine peut augmenter l'effet des inhibiteurs de mTOR.

Clarithromycine : est un inhibiteur du CYP3A4. Les patients recevant de la clarithromycine avec de l'amlodipine présentent un risque accru d'hypotension. Une surveillance attentive des patients est recommandée lorsque l'amlodipine et la clarithromycine sont co-administrées.

Ciclosporine : Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou dans d'autres populations, sauf chez les patients transplantés rénaux qui ont présenté une augmentation variable des concentrations de ciclosporine (moyenne de 0 % à 40 %). La surveillance des taux de ciclosporine chez les patients transplantés rénaux recevant de l'amlodipine doit être envisagée et la réduction de la dose de ciclosporine doit être significativement réduite.

Simvastatine : la co-administration de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de 77 % de l'exposition à la simvastatine par rapport à la monothérapie à la simvastatine. La dose de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour chez les patients prenant de l'amlodipine.

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine et de la warfarine.

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée dans la population pédiatrique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Losartan

L'utilisation des AIIRA n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse et l'utilisation des AIIRA est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition aux inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; cependant, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'aucune donnée épidémiologique ne soit disponible sur le risque associé aux inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), des risques similaires peuvent survenir avec cette classe de médicaments. À moins que la poursuite du traitement par AIIRA ne soit considérée comme essentielle, les patientes prévoyant 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 ARAII doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré.

Les AIIRA sont connus pour être fœtotoxiques chez l'homme au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (entraînant une insuffisance rénale, un oligohydramnios et un retard de l'ossification du crâne) ainsi qu'une toxicité néonatale (entraînant une insuffisance rénale, une hypotension et une hyperkaliémie).

Si le fœtus a été exposé aux ARAII au cours du deuxième trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et de l'état du crâne est recommandé.

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

Amlodipine

L'innocuité de l'amlodipine pour une utilisation chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction suite à l'administration de fortes doses

L'utilisation pendant la grossesse n'est recommandée que s'il n'y a pas d'alternative plus sûre et si la maladie elle-même est associée à un risque plus élevé pour la mère et le fœtus.

Allaitement maternel

Losartan

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation du losartan pendant l'allaitement.

Amlodipine

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. On estime que la dose reçue de la mère par le nourrisson se situe dans l'intervalle interquartile de 3 à 7 % et ne dépasse pas 15 %. Les effets de l'amlodipine chez les nourrissons ne sont pas connus.

Par conséquent, son utilisation est déconseillée et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement sont préférables (surtout si le nourrisson est né prématurément).

La fertilité:

Des modifications biochimiques réversibles des têtes de spermatozoïdes ont été observées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sur les effets potentiels de l'amlodipine sur la fertilité sont insuffisantes. Dans une étude chez le rat, des effets indésirables sur la fertilité masculine ont été observés.

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 convient de tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence peuvent occasionnellement survenir lors de la prise d'agents antihypertenseurs, en particulier au début du traitement ou après une augmentation de dose. La prudence est recommandée, surtout en début de traitement.

L'amlodipine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients ressentent des étourdissements, des maux de tête, une faiblesse ou des nausées lors de la prise d'amlodipine, leur capacité de réaction peut être altérée.

4.8. Effets indésirables:

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants après avoir pris ce médicament, contactez immédiatement votre médecin.

- respiration sifflante soudaine, douleur thoracique, essoufflement, difficulté à respirer,
- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres,
- gonflement de la langue et de la gorge provoquant de fortes difficultés respiratoires,
- réactions cutanées sévères, y compris éruption cutanée sévère, urticaire, rougeur sur tout le corps, démangeaisons sévères, cloques, desquamation, gonflement, inflammation des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson) ou autres réactions allergiques -

crise cardiaque, crise cardiaque

, qui provoque de fortes douleurs abdominales et dorsales associées à des malaises.

AMLODIPINE

Les effets secondaires courants suivants ont été signalés. Si l'un de ces effets vous arrive ou dure plus d'une semaine, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- gonflement des chevilles (œdème).

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête, vertiges, somnolence (surtout en début de traitement),
- palpitations, bouffées vasomotrices,
- douleurs abdominales, nausées,
- problèmes intestinaux, diarrhée, constipation, indigestion
- fatigue, faiblesse, -

vision floue, vision double

Voici une liste des autres effets secondaires signalés. Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- changements d'humeur, anxiété, dépression, insomnie,
- tremblements, troubles du goût, évanouissement, faiblesse,
- diminution de la sensibilité tactile des membres ; perte de douleur,
- acouphène,
- Pression artérielle faible,
- éternuements/écoulement nasal dû à une inflammation de la muqueuse nasale (rhinite),
- la toux,
- bouche sèche, vomissements, - perte de cheveux, transpiration accrue, démangeaisons

, saignement de la peau, démangeaisons de la peau, démangeaisons de la peau

, miction nocturne, miction plus fréquente,

- incapacité à maintenir une érection (impuissance), hypertrophie mammaire ou inconfort chez l'homme,
- douleur, malaise,
- douleurs articulaires ou musculaires, maux de dos,
- prise de poids, etc. -diminution,
- douleur de poitrine.

Effets secondaires rares (affectent jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

confusion.

Effets indésirables très rares (affectent jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- faible nombre de globules blancs, faible nombre de plaquettes, pouvant provoquer des ecchymoses ou des saignements inhabituels (atteinte des globules rouges),
- glycémie élevée (hyperglycémie),
- modifications nerveuses pouvant entraîner une faiblesse, des picotements ou un engourdissement,
- gonflement des gencives,
- ballonnements (gastrite),
- fonction hépatique anormale, inflammation du foie (hépatite), ictère, élévation des enzymes hépatiques, pouvant affecter les résultats de certains examens médicaux,
- augmentation de la tension musculaire,
- vascularite, souvent accompagnée d'une éruption cutanée,
- photosensibilité,
- raideurs, tremblements et/ou problèmes de mouvement.

Inconnu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- tremblements, posture raide, visage en forme de masque, mouvements lents et démarche tremblante et déséquilibrée.

LOSARTAN

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- vertiges,
- pression artérielle basse (en particulier après une perte sévère de vaisseaux sanguins, comme chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère ou pendant un traitement par des diurétiques à forte dose),
- des effets orthostatiques dose-dépendants, par exemple : baisse de la tension artérielle au lever d'une position allongée ou assise,
- la faiblesse,
- fatigue,
- hypoglycémie (hypoglycémie),

- trop de potassium dans le sang (hyperkaliémie),
- modifications de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale,
- diminution du nombre de globules rouges (anémie),
- Augmentation des taux d'urée sanguine, de créatinine sérique et de potassium sérique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- somnolence,
- mal de tête,
- perturbations de sommeil,
- sensation d'accélération du rythme cardiaque (palpitations),
- douleurs thoraciques intenses (angine de poitrine),
- essoufflement (dyspnée),
- douleur abdominale,
- constipation,
- la diarrhée,
- la nausée,
- des vomissements,
- ruches,
- démangeaisons (prurit),
- éruption,
- gonflement localisé (œdème),
- la toux.

Effets secondaires rares (affectent jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- hypersensibilité,
- œdème de Quincke,
- inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite, y compris purpura de Henoch - Schönlein),
- sensation d'engourdissement ou d'engourdissement (paresthésie),
- évanouissement (syncope),
- rythme cardiaque très rapide et irrégulier (fibrillation auriculaire),
- catastrophe cérébrale (accident vasculaire cérébral),
- inflammation du foie (hépatite),
- Taux sanguins élevés d'alanine aminotransférase (ALT), qui reviennent généralement à la valeur initiale lorsque le traitement est arrêté.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- nombre de plaquettes réduit,
- migraine,
- dysfonctionnement hépatique,
- douleurs musculaires et articulaires,
- symptômes pseudo-grippaux,
- mal de dos et infection urinaire,
- hypersensibilité au soleil (photosensibilité),
- douleurs musculaires inexplicables, urines foncées (couleur thé) (rhabdomyolyse),
- l'impuissance,
- pancréatite du pancréas),
- faibles taux de sodium dans le sang (hyponatrémie),
- dépression,
- sensation de malaise général,
- bourdonnements, rugissements ou bourdonnements dans l'oreille (acouphènes),
- dysgueusie.

4.9. Surdosage

Symptômes d'intoxication :

Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage avec l'amlodipine peut entraîner une vasodilatation périphérique marquée et éventuellement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique sévère et éventuellement prolongée, pouvant être fatale, a été rapportée.

Il existe des données humaines limitées sur le surdosage de losartan. Les symptômes les plus probables d'un surdosage peuvent être l'hypotension et la tachycardie. La stimulation du système parasympathique (vagal) peut provoquer une bradycardie.

Traitement de l'intoxication

Dans certains cas, un lavage gastrique peut aider. Après administration orale, une dose suffisamment élevée de charbon actif est indiquée. Dans des études chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration de charbon actif au plus tard 2 heures après l'administration de 10 mg d'amlodipine ralentit son absorption.

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage nécessite des mesures actives de soutien cardiovasculaire, y compris une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, une élévation des extrémités du patient et une surveillance du volume de liquide circulant et du débit urinaire. Un vasoconstricteur peut aider à rétablir le tonus vasculaire et la pression artérielle s'il n'est pas contre-

indiqué. Le gluconate de calcium intraveineux peut aider à prévenir les effets du blocage des canaux calciques.

Le losartan et l'amlodipine ne peuvent pas être éliminés par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques ; Code ATC : C09DB06

Losartan

Le losartan est un récepteur oral synthétique de l'angiotensine II (sous-type AT1) antagoniste. Le puissant vasoconstricteur angiotensine II est le principal ingrédient actif du système rénine-angiotensine, une hormone qui joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus (dont les muscles lisses vasculaires, la glande surrénale, les reins et le cœur) et y induit diverses réactions biologiques, provoquant, entre autres, une vasoconstriction et une libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le losartan bloque sélectivement les récepteurs AT1. Le losartan et ses substances pharmacologiquement actives

le métabolite de l'acide carboxylique (E-3174) bloque tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II

à la fois in vitro et in vivo, quelle que soit la source et la méthode de sa synthèse. Le losartan n'a pas d'activité agoniste et ne bloque pas les récepteurs des canaux ioniques d'autres hormones importants dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), une enzyme qui décompose la bradykinine. Ainsi, il n'est pas potentialisé par les effets secondaires médiés par la bradykinine.

Le losartan bloque le mécanisme de rétroaction négative médié par l'angiotensine II de la sécrétion de rénine et augmente ainsi l'activité de la rénine plasmatique. L'augmentation de l'activité de la rénine dans le plasma entraîne une augmentation des taux plasmatiques d'angiotensine II. Nonobstant

En raison de l'augmentation des taux plasmatiques d'angiotensine II, l'effet antihypertenseur du losartan est maintenu et la diminution de l'aldostérone plasmatique, suggérant que le losartan est efficace dans le traitement de l'activité de blocage des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du losartan, l'activité de la rénine plasmatique a diminué et les valeurs de l'angiotensine II dans les trois jours.

Le losartan et son principal métabolite actif ont une affinité beaucoup plus élevée pour les récepteurs AT1 et AT2.

dans une relation. Le métabolite actif est 10 à 40 fois plus actif que le losartan en termes de poids corporel.

Amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur calcique (inhibiteur lent des canaux ou antagoniste des ions calcium) qui appartient au groupe des « dihydropyridines ». Il inhibe l'influx d'ions calcium dans les cellules musculaires lisses cardiaques et vasculaires à travers leurs membranes.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine repose sur son effet relaxant direct sur le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme exact par lequel l'amlodipine soulage l'angor n'est pas entièrement compris, cependant, on sait que l'amlodipine réduit les effets ischémiques en agissant de deux manières :

1. L'amlodipine dilate les artéioles périphériques et réduit ainsi la résistance périphérique totale (post-charge) que le cœur doit vaincre. En maintenant une fréquence cardiaque stable, ce débit cardiaque réduit la dépense énergétique myocardique et la demande en oxygène ;
2. Le mécanisme d'action de l'amlodipine peut également être lié à la dilatation des principales artères coronaires et des artéioles coronaires dans les régions normales et ischémiques. Cet élargissement améliore l'apport d'oxygène au myocarde chez les patients présentant un spasme de l'artère coronaire (Prinzmetal ou angine de poitrine).

Chez les patients hypertendus, une administration une fois par jour pendant 24 heures permet des réductions cliniquement pertinentes de la pression artérielle (à la fois pendant le sommeil et la position debout). L'amlodipine a un délai d'action lent et ne provoque donc pas d'hypotension aiguë.

Chez les patients souffrant d'angor, l'administration une fois par jour d'amlodipine prolonge la capacité d'effort totale, le temps jusqu'à l'angine et le temps jusqu'à la réduction du segment ST de 1 mm, et réduit la fréquence des crises d'angine et la consommation de comprimés de nitroglycérine (trinitrate de glycérol). .

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou à des modifications des lipides plasmatiques et convient donc aux patients souffrant d'asthme, de diabète ou de goutte.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Losartan

Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage pour former le métabolite acide carboxylique actif et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique de la substance active contenue dans les comprimés de losartan est d'environ 33 %. Les

concentrations maximales de losartan et de son métabolite actif sont atteintes en moyenne en 1 heure et en 3 à 4 heures, respectivement.

Amlodipine

Après administration orale de doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée, atteignant des concentrations sanguines maximales 6 à 12 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue de l'amlodipine est estimée à 64-80 %. Le régime alimentaire n'affecte pas la biodisponibilité de l'amlodipine.

Losartan

99 % du losartan et de son métabolite actif sont liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine. Losartan a un volume de distribution de 34 litres.

Amlodipine

Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Des études in vitro ont montré que jusqu'à 97,5 % de l'amlodipine est liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Losartan

Environ 14 % du losartan administré par voie intraveineuse ou orale est converti en métabolite actif. Après administration orale et intraveineuse de ¹⁴C-losartan potassique, la radioactivité plasmatique circulante est principalement liée au losartan et à son métabolite actif. Une conversion minimale du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ 1 % des sujets.

En plus du métabolite actif, des métabolites inactifs se forment.

Amlodipine

L'amlodipine est largement métabolisée en métabolites inactifs.

Élimination

Losartan

Les taux de clairance plasmatique du losartan et de son métabolite actif sont 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. Suite à l'administration orale de losartan, environ 4 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et environ 6 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire avec des doses orales allant jusqu'à 200 mg de losartan potassique.

Après administration orale, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif diminuent de façon polyexponentielle et les demi-vies d'élimination terminales sont respectivement de

2 et 6-9 heures. Ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de manière significative dans le plasma après des doses quotidiennes uniques de 100 mg.

L'élimination du losartan et de ses métabolites est excrétée dans la bile et l'urine. Après une dose orale/intraveineuse de ¹⁴C-losartan chez l'homme, environ 35 %/43 % de la radioactivité est excrétée dans l'urine et 58 %/50 % dans les fèces.

Amlodipine

La demi-vie terminale au cours de laquelle la moitié de la substance active est éliminée du plasma une fois par jour est d'environ 35 à 50 heures. Environ 10 % de l'amlodipine inchangée et 60 % de ses métabolites sont excrétés dans l'urine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

La cellulose microcristalline, Amidon de maïs, Glycollate d'amidon sodique, Povidone K-30. Eau purifiée, Dicalcium de phosphate, Glycolate d'amidon sodique, La cellulose microcristalline, Povidone K-30, Dioxyde de silicium colloïdal, Stéarate de magnésium, Hydroxypropylméthylcellulose , Talc purifié, Le dioxyde de titane, Polyéthylène glycol 6000, Laque jaune de quinoléine, Eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3. Durée de conservation

3 années.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit frais et sec à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées Alu-Alu de 3 x 10 comprimés, emballées dans une boîte principale avec une notice.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

FIZA HEALTHCARE LTD

Boîte postale no. 1961, Dubaï, Emirats Arabes Unis
Suite 303-305, tour Al Futtaim
Rue Al Maktoum Deira.

NOM DU FABRICANT:

SWISS GARNIER LIFESCIENCES

21-23, zone industrielle, Mehatpur,
Dist. Una, (HP) -174315.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

G0081/13

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT D'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15.03.2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2022