

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

1. NOM DU MEDICAMENT

LO-CARD 50

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:

Chaque Comprimé Pelliculé contient :

Losartan Potassium USP 50 mg

S. No.	Nom des Composants	Spécification	Qté/ Comprimé (mg)	Catégorie Fonctionnel
1	Potassium De Losartan	USP	50.00	Actif
2	Cellulose Microcristalline	BP	68.0	Diluant
3	Amidon de Maïs	BP	64.0	Diluant
4	Povidone (K-30)	BP	3.00	Liant
5	Eau Purifiée *	BP	0.055 mL	Solvant
6	Silice Colloïdale Anhydre	BP	3.00	Glissant
7	Croscarmellose Sodique	USP-NF	20.00	Désintégrant
8	Stéarate de Magnésium	BP	2.00	Lubrifiant
Poids du Noyau du Comprimé			210.00	
9	Pelliculage - Jaune	In-House	8.00	Matériau De Revêtement
10	Purified Water*	BP	0.059 mL	Solvant
Poids de Comprimé Pelliculé			218.00	

* Ne pas contribuer au poids moyen des comprimés.

3. FORME PHARMACUETIQUE

Comprimé pelliculé de couleur jaune, circulaire, biconvexe avec un trait d'un côté et plein de l'autre côté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications Thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans.

Traitement de la maladie rénale chez les patients atteints de l'hypertension et diabète sucré de type 2 avec protéinurie ≥ 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 (ACE) n'est pas considéré comme approprié en raison d'une incompatibilité, en particulier de la toux, ou d'une contre-indication. Les patients en cas d'insuffisance cardiaque stabilisée avec un inhibiteur de l'ACE il ne faut pas passer au losartan. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$ et doivent être cliniquement stable et sur un régime de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche documentée par ECG.

4.2. Posologie et mode d'administration

Hypertension

La dose initiale et d'entretien habituelle 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 recevoir un bénéfice supplémentaire en augmentant la dose à 100 mg une fois par jour (le matin).

Les Comprimés de Potassium de Losartan peuvent être administrés avec d'autres antihypertenseurs, en particulier avec des diurétiques, ex. l'hydrochlorothiazide.

Patients diabétiques hypertendus de type II atteints de protéinurie ≥ 0.5 g/jour

La dose initiale habituelle est de 50 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction de la réponse de la pression artérielle à partir d'un mois après le début de traitement. Le Losartan Potassium comprimés peuvent être administrés avec d'autres antihypertenseurs (ex. diurétiques, inhibiteurs calciques, alpha - ou bêta - bloquants et agents à action centrale) ainsi qu'avec l'insuline et d'autres hypoglycémifiants couramment utilisés (ex. sulfonylurées, glitazones et inhibiteurs de la glucosidase).

Insuffisance Cardiaque

La dose initiale habituelle de losartan chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque est de 12,5 mg une fois par jour. La dose doit généralement être ajustée à intervalles hebdomadaires (i.e. 12,5 mg par jour, 25 mg par jour, 50 mg par jour, 100 mg par jour, jusqu'à une dose maximale de 150 mg une fois par jour) telle que tolérée par le patient.

Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche documentée par ECG

La dose initiale habituelle est de 50 mg de Potassium de Losartan comprimé une fois par jour. Une dose faible d'hydrochlorothiazide doit être ajoutée et/ ou la dose de Potassium de Losartan comprimé doit être augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction de la pression artérielle.

Populations particulières

Utilisation chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire :

Pour les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire (ex. ceux traités par des diurétiques à forte dose), une dose initiale de 25 mg une fois par jour est recommandée.

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et les patients hémodialysés :

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux 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 grave. Par conséquent, Losartan n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

6 mois à moins de 6 ans

L'innocuité et l'efficacité des enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans n'a pas été établie.

6 ans à 18 ans

Chez 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 selon la réponse de la pression artérielle. 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. Les Doses quotidiennes supérieures à 1,4 mg / kg (ou supérieures à 100 mg) n'ont pas été étudiées chez les enfants.

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

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

Losartan n'est pas non plus recommandé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique.

Utilisation chez les personnes âgées :

Bien que la prise en charge de 25 mg soit envisagée chez les patients âgés de plus de 75 ans, un ajustement posologique n'est généralement pas nécessaire chez les personnes âgées.

Mode d'administration

Losartan comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

Potassium de Losartan comprimé peut être administré avec ou sans nourriture

4.3. Contre-indications:

Hypersensibilité au losartan, Insuffisance hépatique sévère, 2èmes et 3èmes trimestres de grossesse, Insuffisance rénale sévère

4.4. Avertissements spéciaux 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 hypovolémie et/ou une diminution sodique due à un traitement diurétique vigoureux, à une restriction alimentaire en sel, à une diarrhée ou à des vomissements. Ces conditions doivent être corrigées avant l'administration de Potassium de Losartan comprimés, ou une dose initiale plus faible doit être utilisée. Ceci s'applique également aux enfants de 6 à 18 ans.

Déséquilibres électrolytiques

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents chez les patients atteints d'insuffisance rénale, avec ou sans diabète, et doivent être traités. Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 atteints de néphropathie, l'incidence de l'hyperkaliémie était plus élevée dans le groupe traité par Potassium Losartan Comprimés que dans le groupe placebo. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que les valeurs de clairance de la créatinine doivent être étroitement surveillées, en particulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une Clairance de la Créatinine comprise entre 30 et 50 mL/ min.

L'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments de potassium et de substituts de sel contenant du potassium avec du losartan n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique

Sur la base des données pharmacocinétiques, qui démontrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques de losartan chez les patients cirrhotiques, une dose plus faible doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'expérience thérapeutique avec le losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, le losartan ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Losartan est également déconseillé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique.

Altération de la fonction rénale

Suite à l'inhibition du système rénine-angiotensine, des modifications de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, ont été rapportées (en particulier chez des patients dont la fonction rénale dépend du système rénine - angiotensine - aldostérone, tels que ceux présentant une insuffisance cardiaque sévère ou un dysfonctionnement rénal préexistant).

Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère à un rein solitaire ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Losartan doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère à un rein solitaire.

Utilisation chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale

Le Losartan n'est pas recommandé chez les enfants présentant un taux de filtration glomérulaire $< 30\text{ml/ min/ } 1.73\text{ m}^2$ comme aucune donnée n'est disponible.

La fonction rénale doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par losartan car elle peut se détériorer. Cela s'applique en particulier lorsque le losartan est donné en présence d'autres conditions (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale.

L'utilisation concomitante de losartan et d'inhibiteurs de l'ACE a montré une altération de la fonction rénale.

Par conséquent, l'utilisation concomitante n'est pas recommandée.

La transplantation rénale

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

Hyperaldostéronisme primaire

Les Patients présentant un aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation de comprimés de Losartan n'est pas recommandée.

Maladie coronarienne et maladie cérébrovasculaire

Comme pour tout antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une maladie ischémique cardiovasculaire ou cérébrovasculaire peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

L'Insuffisance cardiaque

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

Il n'y a pas suffisamment d'expérience thérapeutique avec losartan chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale sévère, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA) ainsi que dans les patients avec l'insuffisance cardiaque et symptomatique arythmies cardiaques potentiellement mortelles. Par conséquent, Losartan doit être utilisé avec prudence chez ces groupes de patients. La combinaison de Losartan avec un bêta-bloquant doit être utilisé avec prudence.

Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale, ou de cardiomyopathie hypertrophique.

Autres mises en garde et précautions

Comme observé pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, Losartan et les autres antagonistes de l'angiotensine sont apparemment moins efficaces pour baisser la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les patients des autres races, peut-être en raison de la prévalence plus élevée des états de l'hypertension à rénine basse à faible rénine dans la population noire hypertendue

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

Il existe des preuves que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ACE, inhibiteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double

blocage du système rénine-angiotensine - aldostérone (RAAS) par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ACE, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est donc pas recommandé. Si un traitement à double blocage est considéré comme absolument nécessaire, cela ne devrait se produire que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle. Les inhibiteurs de l'ACE et les bloquants des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

4.5. Interactions avec autres produits médicinales et autres formes d'interaction

D'autres antihypertenseurs peuvent augmenter l'action hypotensive du Losartan. Autres substances induisant l'hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine : l'utilisation concomitante de ces médicaments qui abaissent la pression artérielle, comme effet principal ou secondaire, peut augmenter le risque d'hypotension.

Losartan est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 2C9 en 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 que le traitement concomitant du Losartan avec la rifampicine (inducteur des enzymes métaboliques) entraînait 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 (inhibiteur faible du CYP2C9).

Comme avec d'autres médicaments qui bloquent l'angiotensine II ou ses effets, l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui retiennent le potassium (ex. les diurétiques épargneurs de potassium : amiloride, triamtérène, spironolactone) ou qui peuvent augmenter les taux de potassium (ex. l'héparine), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner une augmentation du potassium sérique. La Co-médication n'est pas recommandée.

Augmente réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de

l'ACE. De très rares cas ont également été rapportés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La co-administration de lithium et de losartan doit être effectuée avec prudence. Si cette association s'avère essentielle, une surveillance du taux de lithium sérique est recommandée lors de l'utilisation concomitante. Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec les AINS (i.e. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir. L'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner un risque accru 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 fonction rénale préexistante mal. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après le début du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.

Les données des essais cliniques ont montré que le double blocage de la rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ACE, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associée à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels qu'hypotension, hyperkaliémie et diminution de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul agent agissant sur RAAS. Certaines études ont montré que chez les patients atteints de maladie athéroscléreuse établie, d'insuffisance cardiaque ou de diabète avec lésion des organes terminaux, le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie, et des changements dans la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul agent du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ne pas coadministrer aliskiren avec losartan chez les patients diabétiques ou chez les patients insuffisants rénaux (GFR < 60 ml / min.).

4.6. Fertilité, Grossesse et Lactation

Grossesse

L'utilisation de Losartan n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse. L'utilisation de Losartan est contre-indiquée pendant la 2ème et 3ème

trimestre de la grossesse. Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après une exposition aux inhibiteurs de l'ACE 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'existe pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque associé aux Inhibiteurs des Récepteurs de l'Angiotensine II (AIIRAs), 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 d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de tolérance établi pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par Losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition à AIIRA au cours du deuxième et troisième trimestres est connue pour induire une foetotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). Si une exposition au Losartan a eu lieu à partir du deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et du crâne est recommandée.

Les nourrissons dont la mère a pris du losartan doivent être étroitement surveillés pour l'hypotension

Allaitement

Puisque aucune information n'est disponible concernant l'utilisation du Losartan pendant l'allaitement, le Losartan 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 nourrisson prématuré.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de garder à l'esprit que des étourdissements ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise d'un traitement antihypertenseur, en particulier au début du traitement ou lorsque la dose est augmentée.

4.8. Effets Indésirables

Plus communs :

Cécité, Courbatures ou Douleurs du Corps, Diminution de la Vision, Toux Sèche, Ecoulement Nasal, Eternuements, Maux de Gorge.

Peu commun :

Brûlures ou Aigreurs d'Estomac, Maux de Dos, Éructations, Brûlures D'estomac, Indigestion, Douleurs Articulaires, Douleurs ou Sensibilité autour des Yeux et des Pommettes, Inconfort à l'Estomac ou Bouleversement.

Rare

Douleurs articulaires à la cheville, au genou ou au gros orteil, constipation, excès d'air ou de gaz dans l'estomac ou les intestins, perte de cheveux ou amincissement des cheveux, perte d'appétit.

4.9. Surdosage

Les symptômes de l'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. Une bradycardie peut survenir à la suite d'une stimulation parasympathique (vagale).

Traitement d'intoxication

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré. Les mesures dépendent du moment de la prise de médicament et de la nature et de la gravité des symptômes. La Stabilisation du système circulatoire devrait être prioritaire. Après l'ingestion orale, l'administration d'une dose suffisante de charbon actif est indiquée. Ensuite, une surveillance étroite des paramètres vitaux doit être effectuée. Les paramètres vitaux doivent être corrigés si nécessaire. Ni Losartan ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés Pharmacodynamiques

Losartan inhibe l'effet presseur des perfusions d'angiotensine II (ainsi que d'angiotensine I). Une dose de 100 mg inhibe l'effet presseur d'environ 85% au pic avec une inhibition

de 25 à 40% persistante pendant 24 heures. L'élimination de la rétroaction négative de l'angiotensine II entraîne une augmentation de 2 à 3 fois de l'activité rénine plasmatique et une augmentation conséquente de la concentration plasmatique de l'angiotensine II chez les patients hypertendus. Losartan n'affecte pas la réponse à la bradykinine, alors que les inhibiteurs de l'ACE augmentent la réponse à la bradykinine. Les concentrations plasmatiques d'aldostérone diminuent après l'administration de losartan. Malgré l'effet du losartan sur la sécrétion d'aldostérone, très peu d'effet sur le potassium sérique a été observé. Dans une étude en dose unique chez des volontaires normaux, losartan n'a eu aucun effet sur le taux de filtration glomérulaire, le débit plasmatique rénal ou la fraction de filtration. Dans les études à doses multiples chez des patients hypertendus, aucun effet notable n'a été observé sur les concentrations systémiques ou rénales de prostaglandines, les triglycérides à jeun, le cholestérol total ou le HDL cholestérol ou les concentrations de glucose à jeun. Il y a eu un petit effet uricosurique conduisant à une diminution minimale de l'acide urique sérique (diminution moyenne <0,4 mg/dL) au cours de l'administration orale chronique.

Les effets antihypertenseurs du losartan ont été démontrés principalement dans 4 essais contrôlés versus placebo de 6 à 12 semaines à des doses de 10 à 150 mg par jour chez des patients dont la pression artérielle diastolique initiale était comprise entre 95-115. Les études ont permis de comparer deux doses (50-100 mg/jour) sous forme de schémas thérapeutiques une fois par jour ou deux fois par jour, de comparer les effets de pointe et de creux et de comparer la réponse selon le sexe, l'âge et la race. Trois autres études ont examiné les effets antihypertenseurs du losartan et de l'hydrochlorothiazide en association.

Les 4 études de losartan en monothérapie ont inclus un total de 1075 patients randomisés à plusieurs doses de losartan et 334 à un placebo. Les doses de 10 et 25 mg ont produit un certain effet au pic (6 heures après l'administration) mais des réponses faibles et incohérentes au creux (24 heures). Les Doses de 50, 100 et 150 mg une fois par jour ont donné des diminutions moyennes systoliques/diastoliques statistiquement significatives de la pression artérielle, par rapport au placebo dans la gamme de 5.5-10.5/3.5-7.5 mmHg, avec la dose de 150 mg ne donnant pas plus d'effet que 50-100 mg. Une dose de 50 à 100 mg/jour administrée deux fois par jour a donné des réponses au creux toujours plus importantes qu'une dose quotidienne à la même dose totale. Les effets de pointe (6

heures) étaient uniformément, mais modérément, plus importants que les effets de creux, avec le rapport creux-pic pour les réponses systolique et diastolique 50-95% et 60-90%, respectivement.

L'effet antihypertenseur du losartan a été étudié dans un essai portant sur 177 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans. Les enfants pesant >50 kg ont reçu 2,5, 25 ou 50 mg de losartan par jour et les patients pesant $\geq$ 50 kg ont reçu 5, 50 ou 100 mg de losartan par jour. Les enfants du groupe ayant reçu la dose la plus faible ont reçu du losartan sous forme de suspension (voir POSOLOGIE et ADMINISTRATION, Préparation de la Suspension). La majorité des enfants souffraient d'hypertension associée à une maladie rénale et urogénitale. La pression artérielle diastolique assise (SiDBP) à l'entrée dans l'étude était supérieure au niveau du 95e percentile pour l'âge, le sexe et la taille du patient. Au bout de trois semaines, le losartan a réduit la pression artérielle systolique et diastolique, mesurée au creux, de manière dose-dépendante. Dans l'ensemble, les deux doses plus élevées (25 à 50 mg) chez les patients sous placebo entre 5 et 7 mmHg plus que les patients randomisés à Losartan continue. Lorsque la faible dose de losartan a été retirée de façon aléatoire, l'augmentation de la pression artérielle diastolique à la baisse était la même chez les patients recevant le placebo et chez ceux qui continuaient de prendre du losartan, ce qui suggère une fois de plus que la dose la plus faible n'avait pas d'efficacité antihypertensive significative. Dans l'ensemble, aucune différence significative dans l'effet antihypertenseur global du losartan n'a été détectée lorsque les patients ont été analysés selon l'âge (<, $\geq$ 12 ans) ou le sexe. Alors que la pression artérielle était réduite dans tous les sous-groupes raciaux examinés, trop peu de patients non Blancs ont été inclus pour comparer la dose-réponse du losartan dans le sous-groupe non Blanc.

5.2. Propriétés Pharmacocinétiques

Losartan est un agent actif par voie orale qui subit un métabolisme de premier passage important par les enzymes du cytochrome P450. C'est en partie transformé en un métabolite acide carboxylique qui est responsable de la plupart des récepteurs de l'angiotensine II de l'antagonisme qui suit losartan traitement. Des métabolites du Losartan ont été identifiés dans le plasma humain et les urines. En plus de l'actif métabolite acide carboxylique, plusieurs métabolites inactifs sont formés. Après

administration orale et intraveineuse de Potassium Losartan marqué au 14-C, la radioactivité plasmatique circulante est principalement attribuée au losartan et à son métabolite actif. Des études in vitro indiquent que les cytochromes P450 2C9 et 3A4 sont impliqués dans la biotransformation du losartan en ses métabolites. Une conversion minimale du losartan en métabolite actif (moins de 1% de la dose contre 14% de la dose chez les sujets normaux) a été observée chez environ un pour cent des individus étudiés. La demi-vie terminale du losartan est d'environ 2 heures et celle du métabolite est d'environ 6-9 heures. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire avec des doses orales de losartan allant jusqu'à 200 mg et ne change pas avec le temps. Ni le losartan ni son métabolite ne s'accumulent dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Après administration orale, le losartan est bien absorbé (sur la base de l'absorption du losartan radiomarqué) et subit un métabolisme de premier passage important ; la biodisponibilité systémique du losartan est d'environ 33%. Environ 14% d'une dose orale de losartan est convertie en métabolite actif. Les concentrations maximales moyennes de losartan et de son métabolite actif sont atteintes en 1 heure et en 3-4 heures, respectivement. Alors que les concentrations plasmatiques maximales du losartan et de son métabolite actif sont approximativement égales, l'ASC du métabolite est environ 4 fois plus élevée que celle du losartan. Un repas ralentit l'absorption du losartan et diminue sa C_{max}, mais n'a que des effets mineurs sur AUC du losartan ou sur l'AUC du métabolite (diminution d'environ 10%). La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif a également été déterminée après des doses IV de chaque composant séparément chez des volontaires sains. Le volume de distribution du losartan et du métabolite actif est d'environ 34 litres et 12 litres, respectivement. La clairance plasmatique totale du losartan et du métabolite actif est d'environ 600 mL/min et 50 mL / min, respectivement, avec une clairance rénale d'environ 75 mL/min et 25 mL/min, respectivement. Après des doses uniques de losartan administrées par voie orale, environ 4% de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et environ 6% est excrété dans l'urine sous forme de métabolite actif. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du losartan et de ses métabolites. . Après le losartan marqué au 14C par voie orale, environ 35% de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 60% dans les fèces. Après une dose intraveineuse de losartan marqué au 14C, environ 45% de la radioactivité est récupérée dans l'urine et 50% dans

les fèces. Le losartan et son métabolite actif sont fortement liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, avec des fractions plasmatiques libres de 1,3% et 0,2%, respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques est constante sur la gamme de concentration obtenue avec les doses recommandées. Des études chez le rat indiquent que le losartan traverse mal la barrière hémato-encéphalique, voire pas du tout.

Populations Particulières Pédiatrique : Les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples de losartan (dose moyenne de 0,7 mg/kg, allant de 0,36 à 0,97 mg/kg) sous forme de comprimé à 25 patients hypertendus âgés de 6 à 16 ans sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif était généralement similaire dans tous les groupes d'âge étudiés et similaire aux données pharmacocinétiques historiques chez l'adulte. Les principaux paramètres pharmacocinétiques chez les adultes et les enfants sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 des Paramètres Pharmacocinétiques chez les Adultes Hypertendus et les Enfants de 6 à 16ans Après Plusieurs Dosages

	Adultes ayant reçu 50 mg une fois par jour pendant 7 jours (N=12)		Âge 6-16 donné 0,7 mg / kg une fois par jour pendant 7 jours (N=25)	
	Parent	Métabolite Actif	Parent	Métabolite Actif
ASC₀₋₂₄ (ng•h/mL) a	442±173	1685±452	368±169	1866±1076
C_{MAX} (ng/mL) a	224±82	212±73	141±88	222±127
T_{1/2} (h) b	2.1±0.70	7.4±2.4	2.3±0.8	5.6±1.2
T_{Peak} (h) c	0.9	3.5	2.0	4.1
CL_{REN} (mL/min) a	56±23	20±3	53±33	17±8

^a Moyen ± écart-type ^b Moyenne harmonique et écart type ^c Médian

5.3. Données de sécurité précliniques

Pas applicable

6. PARTICULARITES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des Excipients:

Cellulose Microcristalline, Amidon De Maïs, Povidone K-30, Croscarmellose Sodique, Silice Colloïdale Anhydre, Stéarate De Magnésium, Pelliculage-Jaune, Eau Purifiée

6.2. Incompatibilités

Aucune donnés

6.3. Durée de Conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en-dessous de 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

10 Comprimés sur une plaquette Aluminium de 168 mm-172 mm film PVDC, 03 plaquettes dans une boîte individuelle imprimée et la notice

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas applicable.

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

Taurian Pharma Pvt. Ltd.

Hallmark Business Plaza,
5th Floor, Sant Dyaneshwar Marg,
Opp. Guru Nanak Hospital,
Bandra (East) Mumbai-400 051,
Email: enquiry@taurianpharma.co.in

8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Pas applicable

10. DATE DE REVISION DU TEXTE