

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 50 mg de losartan potassique, équivalent à 45,76 mg de losartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 115,80 mg de lactose monohydraté.

Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 100 mg de losartan potassique, équivalent à 91,52 mg de losartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 231,60 mg de lactose monohydraté.

Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 100 mg de losartan potassique, équivalent à 91,52 mg de losartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 231,60 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés ronds et blancs.

Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés biconvexes, ovales, blancs.

Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés oblongs et blancs, présentant une barre de cassure.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Losartan Plus (Forte) EG est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

Le losartan et l'hydrochlorothiazide ne doivent pas être administrés en traitement initial, mais chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan potassique ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose de chaque composant individuel (losartan et hydrochlorothiazide).

Si la clinique le justifie, le relais direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients ne présentant pas une réponse tensionnelle suffisante.

La posologie d'entretien habituelle de losartan/hydrochlorothiazide en traitement d'entretien est d'un comprimé de 50 mg/12,5 mg une fois par jour. En cas de réponse insuffisante à losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg, la posologie peut être augmentée à un comprimé de losartan/hydrochlorothiazide 100 mg/25 mg une fois par jour. La dose maximale est d'un comprimé de losartan/hydrochlorothiazide 100 mg/25 mg une fois par jour.

En général, l'effet antihypertenseur est atteint dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement.

Losartan/hydrochlorothiazide 100 mg/12,5 mg est disponible pour les patients qui ne présentent pas une réponse tensionnelle suffisante avec 100 mg de losartan.

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine: 30 à 50 ml/min). Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne sont pas recommandés chez les patients hémodialysés. Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent absolument pas être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie

L'hypovolémie et/ou l'hyponatrémie doivent être corrigées avant le début du traitement par losartan/hydrochlorothiazide sous forme de comprimés.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

L'administration de losartan/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les patients âgés

En général, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'expérience chez les enfants et adolescents. Losartan/hydrochlorothiazide ne doit donc pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés pelliculés de losartan/hydrochlorothiazide doivent être avalés entiers (sans mâcher) avec un verre d'eau une fois par jour.

Losartan/hydrochlorothiazide peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés pelliculés de losartan/hydrochlorothiazide peuvent être administrés avec d'autres agents antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés sulfamidés (tels que l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypokaliémie ou hypercalcémie résistante au traitement
- Insuffisance hépatique sévère, cholestase et troubles obstructifs biliaires
- Hyponatrémie réfractaire
- Hyperuricémie symptomatique/goutte
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Anurie
- L'association de losartan/hydrochlorothiazide à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Losartan

Angio-œdème

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

Hypotension et hypovolémie intravasculaire

Il existe un risque d'hypotension symptomatique, particulièrement après la première dose, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodique, dues à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration de comprimés de losartan/hydrochlorothiazide (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Déséquilibres électrolytiques:

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non, et doivent être pris en compte. 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 une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min.

Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec losartan/hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

Compte tenu des données pharmacocinétiques mettant en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques de losartan chez les patients cirrhotiques, losartan/hydrochlorothiazide doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience clinique en matière de losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Losartan/hydrochlorothiazide est par conséquent contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Insuffisance rénale

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, ont été rapportées (particulièrement chez les patients dont la fonction

rénale dépend du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction rénale préexistante).

Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urémie et de la créatininémie ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur un rein unique; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement.

Le losartan doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une sténose bilatérale des artères rénales ou d'une sténose artérielle rénale sur un rein.

Transplantation rénale

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

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne sont généralement pas répondeurs aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne devront donc pas être utilisés.

Cardiopathie coronaire 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.

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 souffrant ou non d'une insuffisance rénale.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

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

Différence ethnique

Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 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.

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être initiés au cours de la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par ARAII ne soit considérée comme essentielle, il est recommandé de remplacer le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse par un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Il existe des éléments indiquant que l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Un double blocage du SRAA secondaire à l'utilisation combinée d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si l'on estime qu'une thérapie induisant ce double blocage est absolument nécessaire, elle ne doit s'effectuer que sous la surveillance d'un spécialiste et elle doit être soumise à un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, des taux d'électrolytes et de la tension artérielle.

Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être associés chez les patients ayant une néphropathie diabétique.

Hydrochlorothiazide

Hypotension et déséquilibres hydro-électrolytiques

Comme avec tous les traitements antihypertenseurs, une hypotension symptomatique peut survenir chez certains patients. Il convient de surveiller les signes cliniques de déséquilibre hydrique ou électrolytique, par exemple hypovolémie, hyponatrémie, alcalose hypochlorémique, hypomagnésémie ou hypokaliémie pouvant survenir en cas de diarrhée ou de vomissements intercurrents. Les électrolytes sériques doivent être déterminés à intervalles réguliers chez ces patients. Il existe un risque d'hyponatrémie de dilution par temps chaud chez les patients œdémateux.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des antidiabétiques, y compris de l'insuline (voir rubrique 4.5). Un diabète latent peut se manifester sous traitement thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides.

Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter une hyperuricémie et/ou des crises de goutte chez certains patients. Le losartan induisant une diminution de l'acide urique, son association avec l'hydrochlorothiazide atténue l'hyperuricémie induite par le diurétique.

Insuffisance hépatique

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive, en raison du risque de choléstase intrahépatique et des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique pouvant provoquer un coma hépatique. Losartan/hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement. En l'absence de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision définitive. La première mesure à prendre consiste à arrêter le traitement par hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide devra peut-être être envisagé si la pression intraoculaire reste non maîtrisée. Il se peut qu'un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline constitue un facteur de risque de présenter un glaucome aigu à angle fermé.

Autres

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique et traités par diurétiques thiazidiques. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été rapportée avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'oedème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Losartan Plus (Forte) EG doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Excipient

Ce médicament contient du lactose monohydraté.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Losartan

Des diminutions des concentrations du métabolite actif ont été rapportées avec la rifampicine et le fluconazole. Les conséquences cliniques de ces interactions n'ont pas été évaluées.

Comme avec d'autres médicaments qui inhibent l'angiotensine II ou ses effets, l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium peut provoquer une élévation de la kaliémie. Une administration concomitante est déconseillée.

Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur l'excrétion de sodium, il existe un risque de diminution de la quantité de lithium excrétée. La lithémie doit donc être surveillée attentivement en cas d'administration concomitante de sels de lithium et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

L'effet antihypertenseur peut être diminué en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires) ainsi que d'AINS non sélectifs. La co-administration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut augmenter le risque d'une aggravation de la fonction rénale, avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë et 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 hydratés de

façon adéquate et il convient de contrôler la fonction rénale au début du traitement combiné et régulièrement ensuite.

Chez certains patients traités par AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et présentant une fonction rénale altérée, il existe un risque de détérioration supplémentaire de la fonction rénale en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II. Ces effets sont généralement réversibles.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène 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).

Autres substances induisant une hypotension telles que les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine: L'utilisation concomitante de ces médicaments abaissant la tension artérielle, en tant qu'effet principal ou effet secondaire, peut augmenter le risque d'hypotension.

Hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas de prise concomitante:

Alcool, barbituriques, narcotiques ou antidépresseurs

Risque de potentialisation de l'hypotension orthostatique.

Antidiabétiques (par voie orale et insuline)

Le traitement par thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l'antidiabétique peut être nécessaire. La metformine devra être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par une possible insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Autres antihypertenseurs

Effet additif.

Résines de colestyramine et colestipol

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions. Des doses uniques de colestyramine ou de colestipol lient l'hydrochlorothiazide et réduisent son absorption dans les voies digestives de respectivement 85% et 43%.

Corticostéroïdes, ACTH

Aggravation de la déplétion électrolytique, en particulier l'hypokaliémie.

Amines pressives (p. ex. adrénaline)

Risque de diminution de la réponse aux amines pressives, mais insuffisant pour exclure leur utilisation.

Myorelaxants non dépolarisants (p. ex. tubocurarine)

Risque de majoration de l'effet myorelaxant.

Lithium

Les diurétiques diminuent la clairance rénale du lithium et entraînent un risque élevé de toxicité du lithium; l'administration concomitante est déconseillée.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probenécide, sulfapyrazone et allopurinol)

Un ajustement posologique des médicaments uricosuriques peut être nécessaire en raison du risque d'élévation du taux d'acide urique dans le sang dû à l'hydrochlorothiazide. Une augmentation de la posologie du probénécide ou du sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazidique peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Agents anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène)

Augmentation de la biodisponibilité des diurétiques de type thiazidique par diminution de la motilité gastro-intestinale et du taux de vidange gastrique.

Agents cytotoxiques (cyclophosphamide, méthotrexate)

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale de médicaments cytotoxiques et majorer leur effet myélosuppresseur.

Salicylés

En cas d'administration de salicylés à hautes doses, l'hydrochlorothiazide peut favoriser leur toxicité sur le système nerveux central.

Méthylidopa

Une anémie hémolytique a été rapportée dans de rares cas après administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.

Ciclosporine

L'administration concomitante avec la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications à type de goutte.

Glycosides digitaliques

Une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induite par les diurétiques thiazidiques peut favoriser l'apparition d'une arythmie cardiaque liée aux digitaliques.

Médicaments affectés par des troubles de la kaliémie

Un contrôle périodique de la kaliémie et de l'électrocardiogramme est recommandé lorsque le losartan/hydrochlorothiazide est administré avec des médicaments dont les effets sont affectés par des troubles de la kaliémie (p. ex., les glycosides digitaliques et les antiarythmiques) et avec les médicaments suivants (y compris certains antiarythmiques) provoquant des torsades de pointe (une tachycardie ventriculaire), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointe (tachycardie ventriculaire):

- Antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- Certains antipsychotiques: (p. ex. thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol),
- Autres: bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfénadine, vincamine IV)

Sels de calcium

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie en raison d'une diminution de l'excrétion. Si des suppléments calciques doivent être prescrits, la calcémie sera contrôlée et la posologie du calcium devra être ajustée en conséquence.

Interactions avec des tests de laboratoire

Du fait de l'effet sur le métabolisme du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent influencer sur les tests de la fonction parathyroïdienne (voir rubrique 4.4).

Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique. Il convient d'effectuer un contrôle clinique et biologique.

Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation liée aux diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de produits de contrastes iodés à hautes doses.

Le patient devra être réhydraté avant leur administration.

Médicaments associés à une perte de potassium et une hypokaliémie, p. ex. amphotéricine B (voie parentérale), corticostéroïdes, ACTH, laxatifs stimulants ou glycyrrhizine (trouvée dans la réglisse)

L'hydrochlorothiazide peut majorer les déséquilibres électrolytiques, en particulier l'hypokaliémie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI):

L'utilisation d'ARAI n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARAI est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Alors qu'il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées concernant le risque des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), un risque similaire pourrait exister avec cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARAI ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAI doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition au traitement par ARAI pendant les 2^{ème} et 3^{ème} 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 rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAI à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographique fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os du crâne.

Les nouveau-nés de mères traitées par ARAI doivent être étroitement surveillés sur le plan d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide:

L'expérience en matière de l'utilisation d'hydrochlorothiazide durant la grossesse est limitée, en particulier lors du premier trimestre. Les études faites avec les animaux sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire. Etant donné le mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant le deuxième et troisième trimestre peut compromettre la perfusion foetoplacentaire et avoir des effets nocifs sur le fœtus et le nouveau-né tels que ictère, troubles de l'équilibre électrolytique et thrombocytopenie.

L'hydrochlorothiazide ne sera pas utilisée en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de préclampsie suite au risque d'une diminution du volume plasmatique et d'une hypoperfusion placentaire, sans qu'il y ait un effet bénéfique au cours de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne sera pas utilisée pour le traitement de l'hypertension essentielle chez la femme enceinte, sauf dans quelques situations rares où aucun autre traitement ne pouvait être utilisé.

Allaitement

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI):

Étant donné qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de losartan/hydrochlorothiazide pendant l'allaitement, il est déconseillé de l'utiliser pendant cette période et il est préférable d'administrer d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, surtout en cas d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Hydrochlorothiazide:

De faibles quantités d'hydrochlorothiazide sont excrétées dans le lait maternel. L'administration de doses élevées de thiazides, causant une diurèse intense, peut inhiber la production de lait. L'utilisation de losartan/hydrochlorothiazide n'est donc pas recommandée pendant l'allaitement. Si l'association losartan/hydrochlorothiazide est utilisée pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues au niveau le plus faible possible.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machines doivent tenir compte du fait que les traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des étourdissements ou une somnolence, en particulier en début de traitement ou lors d'une augmentation de la posologie ainsi qu'en association avec l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont répertoriés, si approprié, par classe de système d'organe et fréquence selon la convention suivante:

Très fréquent: $\geq 1/10$
Fréquent: $\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent: $\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare: $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare: $< 1/10\ 000$

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

Dans les essais cliniques menés avec le losartan sel de potassium et l'hydrochlorothiazide, aucun effet indésirable spécifique à cette association n'a été observé. Les effets indésirables ont été limités à ceux décrits précédemment avec le losartan sel de potassium et/ou l'hydrochlorothiazide.

Dans les études cliniques contrôlées menées dans l'hypertension essentielle, les étourdissements ont été le seul effet indésirable lié au médicament et rapporté avec une fréquence supérieure au placebo chez au moins 1% des patients traités par losartan et hydrochlorothiazide.

En plus de ces effets, les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché sont les suivants:

Affections hépatobiliaires

Rare: Hépatite

Investigations

Rare: Hyperkaliémie, augmentation des ALAT

Les effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels et qui pourraient être des effets indésirables potentiels observés avec l'association losartan/hydrochlorothiazide sont les suivants:

Losartan

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec le losartan au cours d'études cliniques et de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: Anémie, purpura rhumatoïde, ecchymoses, hémolyse

Fréquence indéterminée: thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Rare: Hypersensibilité: réactions anaphylactiques, angio-œdème se manifestant par un gonflement du larynx et de la glotte causant une obstruction des voies respiratoires et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue; certains de ces patients présentaient des antécédents d'angio-œdème associés à l'administration d'autres médicaments, y compris des IECA.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent: anorexie, goutte

Affections psychiatriques

Fréquent: insomnie

Peu fréquent: anxiété, troubles d'anxiété, troubles de panique, confusion, dépression, anomalie des rêves, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire

Affections du système nerveux

Fréquent: céphalées, étourdissements

Peu fréquent: nervosité, paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, migraine, syncope

Fréquence indéterminée: dysgueusie

Affections oculaires

Peu fréquent: vision trouble, sensation de brûlure/de picotement dans les yeux, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle

Fréquence indéterminée: épanchement choroïdien, glaucome aigu à angle fermé

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: vertiges, acouphène

Affections cardiaques

Peu fréquent: hypotension, hypotension orthostatique, sternalgie, angor, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, palpitations, arythmie (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire)

Affections vasculaires

Peu fréquent: vascularite

Fréquence indéterminée: effets orthostatiques liés à la dose

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: toux, infections des voies respiratoires hautes, congestion nasale, sinusite, troubles des sinus

Peu fréquent: gêne pharyngée, pharyngite, laryngite, dyspnée, bronchite, épistaxis, rhinite, congestion respiratoire

Affections gastro-intestinales

Fréquent: douleur abdominale, nausées, diarrhée, dyspepsie

Peu fréquent: constipation, douleur dentaire, sécheresse de la bouche, flatulence, gastrite, vomissements

Fréquence indéterminée: pancréatite

Affections hépatobiliaires

Inconnue: anomalies de la fonction hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: alopecie, dermatite, sécheresse de la peau, érythème, bouffées vasomotrices, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, sudation

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent: crampes musculaires, douleur lombaire, douleur à la jambe, myalgies

Peu fréquent: douleur des bras, gonflement des articulations, douleur des genoux, douleur musculo-squelettique, douleur à l'épaule, raideur, arthralgie, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire

Fréquence indéterminée: rhabdomyolyse

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent: altération de la fonction rénale, insuffisance rénale

Peu fréquent: nycturie, mictions fréquentes, infection des voies urinaires

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent: baisse de la libido, dysfonction érectile/impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: asthénie, fatigue, douleur thoracique

Peu fréquent: œdème du visage, œdème, fièvre

Fréquence indéterminée: symptômes pseudo-grippaux, malaise

Investigations

Fréquent: hyperkaliémie, baisse modérée de l'hématocrite et de l'hémoglobine, hypoglycémie

Peu fréquent: élévation légère de l'urémie et de la créatinine sérique

Très rare: élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine

Fréquence indéterminée: hyponatrémie

Hydrochlorothiazide

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

Indéterminée: cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie

Affections du système immunitaire

Rare: réaction anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent: anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyponatrémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent: insomnie

Affections du système nerveux

Fréquent: céphalalgie

Affections oculaires

Peu fréquent: vision trouble transitoire, xanthopsie

Affections vasculaires

Peu fréquent: angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: détresse respiratoire incluant pneumopathie et œdème pulmonaire

Très fréquent : Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: sialadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: ictère (cholestase intrahépatique), pancréatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: photosensibilité, urticaire, nécrolyse épidermique toxique

Fréquence indéterminée: lupus érythémateux cutané

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent: crampes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: glycosurie, néphrite interstitielle, anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: fièvre, étourdissements

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou
site internet: www.notifieruneffetindesirable.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage par losartan/hydrochlorothiazide n'est disponible. Le traitement est symptomatique et de soutien. Le traitement par losartan/hydrochlorothiazide doit être interrompu et le patient doit être placé sous surveillance étroite. Les mesures suggérées comprennent l'induction de vomissements si l'ingestion est récente et la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique, du coma hépatique et de l'hypotension à l'aide des procédures établies.

Losartan

Les données relatives à un surdosage chez l'homme sont limitées. Les symptômes les plus probables d'un surdosage sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie peut survenir en réponse à une stimulation du système nerveux parasympathique (vagal). Si une hypotension symptomatique apparaît, un traitement approprié sera initié.

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

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes les plus fréquents sont ceux causés par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation dues à une diurèse excessive. Si le patient a pris également des digitaliques, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques.

Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et diurétiques.

Code ATC: C09DA01

Losartan-hydrochlorothiazide

Il a été démontré que les composants de losartan/hydrochlorothiazide ont des effets hypotenseurs additifs, induisant une diminution de la pression artérielle plus importante que chaque composant seul. Cet effet est probablement dû aux actions complémentaires des deux composants. De plus, du fait de son effet diurétique, l'hydrochlorothiazide augmente l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, diminue le taux de potassium sérique et augmente le taux d'angiotensine II. L'administration de losartan inhibe tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II et, par l'inhibition de la sécrétion de l'aldostérone, pourrait atténuer la perte de potassium associée à l'hydrochlorothiazide.

Le losartan possède un effet uricosurique léger et transitoire. L'hydrochlorothiazide induit des augmentations légères de l'acide urique; l'association de losartan et d'hydrochlorothiazide tend à atténuer l'hyperuricémie induite par les diurétiques.

L'effet antihypertenseur de losartan/hydrochlorothiazide se maintient sur 24 heures. Dans les études cliniques d'une durée d'au moins un an, l'effet antihypertenseur a été maintenu tout au long du traitement. Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, l'administration de losartan/hydrochlorothiazide n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque. Dans les études cliniques, l'association losartan 50 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg a entraîné une baisse de la pression artérielle diastolique au creux de l'effet en position assise de 13,2 mmHg en moyenne après 12 semaines de traitement.

Le losartan/hydrochlorothiazide est efficace pour faire baisser la pression artérielle chez les hommes et les femmes, chez les patients de race noire et d'autres races et chez les patients jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés (plus de 65 ans), et est efficace à tous les niveaux d'hypertension.

Losartan

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, notamment la vasoconstriction et la libération 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.

Le losartan n'a pas d'effet agoniste ou inhibiteur sur d'autres récepteurs hormonaux ou sur les canaux ioniques qui jouent un rôle important 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 d'augmentation des effets indésirables induits par la bradykinine.

Lors de l'administration de losartan, la suppression de la réaction négative de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine induit une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP). Cette augmentation entraîne une élévation de l'angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertensive et la diminution de la concentration de l'aldostérone plasmatique sont maintenues, ce qui indique une inhibition efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du losartan, l'ARP et le taux d'angiotensine II reviennent aux valeurs normales 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 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.

Dans une étude spécifiquement destinée à évaluer l'incidence de la toux chez les patients traités par losartan et chez ceux traités par inhibiteurs de l'ECA, celle-ci était comparable chez les patients traités par losartan ou hydrochlorothiazide et était significativement inférieure à celle des patients traités par un inhibiteur de l'ECA. De plus, dans une analyse globale de 16 essais cliniques en double aveugle chez 4131 patients, l'incidence de la toux rapportée spontanément était comparable chez les patients traités par losartan (3,1%) et chez ceux traités par placebo (2,6%) ou hydrochlorothiazide (4,1%), alors que l'incidence de la toux chez les patients traités par inhibiteurs de l'ECA était de 8,8%.

Chez les patients hypertendus non diabétiques présentant une protéinurie, l'administration de losartan potassique réduit significativement la protéinurie et la fraction excrétée d'albumine et d'IgG. Le losartan maintient le débit de filtration glomérulaire et réduit la fraction de filtration. En général, le losartan induit une diminution de l'uricémie (habituellement < 0,4 mg/dl) qui se maintient en cas de traitement au long cours.

Le losartan n'a pas d'effet sur les réflexes autonomes et n'a pas d'effet prolongé sur la noradrénaline plasmatique.

Chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche, des doses de 25 mg et 50 mg de losartan ont eu des effets hémodynamiques et neurohormonaux positifs caractérisés par une augmentation de l'indice cardiaque et des diminutions de la pression capillaire pulmonaire, de la résistance vasculaire systémique, de la pression artérielle systémique moyenne et de la fréquence cardiaque et par une réduction des taux plasmatiques d'aldostérone et de noradrénaline respectivement.

La survenue d'hypotension a été dose-dépendante chez ces patients insuffisants cardiaques.

Etudes dans l'hypertension

Dans les études cliniques contrôlées, le losartan administré en une prise par jour chez des patients présentant une hypertension essentielle légère à modérée a induit des réductions statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique. Les mesures tensionnelles effectuées 24 heures après la prise *versus* 5 à 6 heures après la prise ont montré une diminution de la pression artérielle sur 24 heures; le rythme diurne naturel a été maintenu. La diminution de la pression artérielle à la fin de l'intervalle séparant deux prises a été de 70% à 80% de l'effet observé 5 à 6 heures après la prise.

Chez les patients hypertendus, l'arrêt du losartan n'a pas entraîné d'augmentation subite de la pression artérielle (effet rebond). 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 âgés.

Etude LIFE

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 électrocardiographique. 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 ajouté 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'exception des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêtabloquants ont été ajoutés, si nécessaire, pour atteindre l'objectif tensionnel.

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 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 les patients atteignant le critère composite principal.

Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence des AVC. Le traitement par 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 2 groupes.

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

Deux études randomisées et contrôlées de large envergure (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ont examiné l'utilisation de l'association d'un IECA et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

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

Ces études n'ont mis en évidence aucun effet bénéfique significatif par rapport à la monothérapie sur l'évolution rénale et/ou cardiovasculaire et sur la mortalité, alors qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'atteinte rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé. En raison de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont également pertinents pour d'autres IECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être associés chez les patients présentant une néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) a été conçue en vue d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène à un traitement standard par

un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 et d'une pathologie rénale chronique, avec ou sans atteinte cardiovasculaire. L'étude a été interrompue de manière prématurée en raison d'un risque accru d'événements indésirables. Les nombres de décès d'origine cardiovasculaire et d'accidents vasculaires cérébraux étaient plus élevés dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo, et les effets indésirables et effets indésirables significatifs graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonction rénale) étaient également plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les diurétiques thiazidiques agissent sur le mécanisme tubulaire rénal de réabsorption des électrolytes, en augmentant directement l'excrétion du sodium et du chlore en quantités à peu près égales. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, accroît l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone et, par voie de conséquence, augmente la perte de potassium urinaire et de bicarbonate, et abaisse les concentrations sériques de potassium. Le lien rénine-aldostérone est médié par l'angiotensine II et donc, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II tend à inverser la perte de potassium associée aux diurétiques thiazidiques.

Après administration orale, la diurèse commence dans les 2 heures suivant la prise, elle est maximale après 4 heures environ et elle dure de 6 à 12 heures environ. L'effet antihypertenseur persiste pendant une durée allant jusqu'à 24 heures.

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50 000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95%: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95%: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95%: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Losartan

Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage, pour former un métabolite acide carboxylique actif et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33%. Les concentrations moyennes de losartan et de son métabolite actif au pic de l'effet sont atteintes en 1 heure et 3 à 4 heures respectivement. La courbe des concentrations plasmatiques du losartan n'est pas modifiée de façon cliniquement significative lorsque le médicament est administré avec un repas normal.

Distribution

Losartan

Le losartan et son métabolite actif sont liés à 99% au moins aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Le volume de distribution du losartan est de 34 litres. Les études chez le rat indiquent que le losartan ne traverse que peu ou pas la barrière hémato-encéphalique.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique; elle est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation

Losartan

Environ 14% d'une dose de losartan administrée par voie intraveineuse ou orale sont transformés en son métabolite actif. Après une administration orale et intraveineuse de losartan potassique marqué au ¹⁴C, 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 sujets étudiés.

En plus du métabolite actif, des métabolites inactifs sont formés, notamment deux métabolites majeurs résultant de l'hydroxylation de la chaîne latérale butyle et un métabolite mineur, un N-2 tétrazole-glucuronide.

Élimination

Losartan

Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 600 ml/min et 50 ml/min. Les clairances rénales de ces deux composés sont respectivement d'environ 74 ml/min et 26 ml/min. Après administration orale, 4% environ de la dose de losartan sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 6% de la dose environ sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire pour des doses orales de losartan potassique allant jusqu'à 200 mg.

Après 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 de 100 mg en une prise par jour, 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 administration d'une dose orale de losartan marqué au ¹⁴C, environ 35% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 58% dans les fèces.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est éliminé rapidement par voie rénale. Le suivi des concentrations plasmatiques pendant au moins 24 heures montre que la demi-vie plasmatique varie de 5,6 heures à 14,8 heures. Au moins 61% de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures.

Populations de patients particulières

Losartan-Hydrochlorothiazide

Les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif et l'absorption de l'hydrochlorothiazide chez les patients hypertendus âgés ne sont pas significativement différentes de celles observées chez des patients hypertendus plus jeunes.

Losartan

Après administration orale chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère à modérée du foie, 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.

Des études pharmacocinétiques ont révélé que l'ASC du losartan n'était pas différente chez des sujets sains de sexe masculin, japonais et non japonais. Néanmoins, l'ASC du métabolite acide carboxylique (E-3174) semble être différente entre les deux groupes, avec une exposition plus ou moins 1,5 fois plus élevée chez les sujets japonais, par rapport aux sujets non japonais. On ignore la signification clinique de ces résultats.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie générale, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le potentiel toxique de l'association losartan/hydrochlorothiazide a été évalué dans des études de toxicité chronique d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez le rat et le chien après administration orale et les changements observés avec l'association lors de ces études étaient principalement dus au losartan. L'administration de l'association losartan/hydrochlorothiazide a entraîné une diminution des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une augmentation de l'urémie, une diminution du poids cardiaque (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosion, hémorragie).

Il n'y avait pas de preuve de tératogénicité chez le rat ou le lapin traité par l'association losartan/hydrochlorothiazide. La toxicité fœtale chez le rat, mise en évidence par une faible augmentation de côtes surnuméraires dans la génération F₁, a été observée lorsque les femelles étaient traitées avant et pendant la gestation. Comme il a été observé dans les études avec le losartan seul, les effets indésirables fœtaux et néonataux, incluant toxicité rénale et mort fœtale, sont intervenus lorsque les rates enceintes étaient traitées par l'association losartan/hydrochlorothiazide à la fin de la gestation et/ou pendant l'allaitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chaque comprimé contient les composants inactifs suivants:

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose

Macrogol 400

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Emballages de 7, 7x1 (unité de dose unique), 14, 14x1 (unité de dose unique), 28, 28x1 (unité de dose unique), 30, 30x1 (unité de dose unique), 56, 56x1 (unité de dose unique), 60, 60x1 (unité de dose unique), 90, 90x1 (unité de dose unique), 98, 98x1 (unité de dose unique), 112, 112x1 (unité de dose unique), 120, 120x1 (unité de dose unique), 126, 126x1 (unité de dose unique), 154, 154x1 (unité de dose unique), 196 et 196x1 (unité de dose unique) comprimés pelliculés.

Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Emballages de 28, 28x1 (unité de dose unique), 30, 30x1 (unité de dose unique), 56, 56x1 (unité de dose unique), 98, 98x1 (unité de dose unique), 100, 100x1 (unité de dose unique), 126, 126x1 (unité de dose unique), 154, 154x1 (unité de dose unique), 182, 182x1 (unité de dose unique), 196 et 196x1 (unité de dose unique) comprimés pelliculés.

Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg comprimés pelliculés

Emballages de 10, 10x1 (unité de dose unique), 28, 28x1 (unité de dose unique), 30, 30x1 (unité de dose unique), 56, 56x1 (unité de dose unique), 60, 60x1 (unité de dose unique), 98, 98x1 (unité de dose unique), 112, 112x1 (unité de dose unique), 120 et 120x1 (unité de dose unique) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Losartan Plus EG 50 mg/12,5 mg comprimés pelliculés: BE320311

Losartan Plus EG 100 mg/12,5 mg comprimés pelliculés: BE363203

Losartan Plus Forte EG 100 mg/25 mg comprimés pelliculés: BE320327

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE

L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 14/07/2008

Date de dernier renouvellement: 17/11/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2023