

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Losartan Plus Eurogenerics 50 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de losartan potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 79,0 mg de lactose (sous forme de monohydraté)

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

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de losartan potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 157,9 mg de lactose (sous forme de monohydraté)

Losartan Plus Forte Eurogenerics 100 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de losartan potassique et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 157,9 mg de lactose (sous forme de monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Losartan Plus Eurogenerics 50 mg/12,5 mg comprimé : Comprimé pelliculé rond, de couleur jaune foncé, doté d'un diamètre d'environ 8 mm.

Losartan Plus Eurogenerics 100 mg/12,5 mg comprimé : Comprimé pelliculé rond, de couleur blanche, doté d'un diamètre d'environ 10,5 mm portant la mention « L » en creux sur l'une des faces.

Losartan Plus Forte Eurogenerics 100 mg/25 mg comprimé : Comprimé pelliculé rond, de couleur jaune pâle, doté d'un diamètre d'environ 10,5 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Losartan Plus Eurogenerics est indiqué pour 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/hydrochlorothiazide ne doit pas être administré 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 habituelle en traitement d'entretien est d'un comprimé de Losartan Plus Eurogenerics 50 mg/12,5 mg (losartan potassique 50 mg/HCTZ 12,5 mg) une fois par jour. En cas de réponse insuffisante à Losartan Plus Eurogenerics 50 mg/12,5 mg, la posologie peut être augmentée à un comprimé de Losartan Plus Forte Eurogenerics 100 mg/25 mg (losartan potassique 100 mg/HCTZ 25 mg) une fois par jour. La dose maximale est d'un comprimé de Losartan Plus Forte Eurogenerics 100 mg/25 mg une fois par jour. En général, l'effet antihypertenseur est atteint dans les trois à quatre semaines qui suivent l'instauration de la thérapie. Losartan Plus Eurogenerics 100/12,5 (losartan potassique 100 mg/HCTZ 12,5 mg) est disponible pour les patients qui ne présentent pas une réponse tensionnelle suffisante avec 100 mg de losartan potassique.

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 sont déconseillés chez les patients hémodialysés. Les comprimés de losartan/HCTZ ne doivent 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 déplétion du volume intravasculaire

La déplétion volémique et/ou sodique doit donc être corrigée avant l'administration des comprimés de losartan/HCTZ.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

L'administration des comprimés de losartan/HCTZ 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

Utilisation chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) :

Il n'y a pas d'expérience chez les enfants et adolescents. L'association losartan/hydrochlorothiazide ne doit donc pas être administrée chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration

Losartan Plus Eurogenerics peut être administré avec d'autres antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Losartan Plus Eurogenerics doit être avalé entier avec un verre d'eau.

Losartan Plus Eurogenerics peut être pris au cours ou en-dehors des repas.

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 obstruction des voies 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'administration concomitante de Losartan Plus Eurogenerics et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG <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

Les patients comptant un antécédent d'angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Angio-œdème intestinal

Des angio-œdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le losartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angio-œdème intestinal est diagnostiqué, le losartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Hypotension et déplétion du volume 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 Plus Eurogenerics (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Déséquilibres électrolytiques

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents et doivent être pris en compte chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non. Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront donc 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 épargneurs de potassium, les suppléments potassiques les substituts de sel contenant du potassium, ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple les médicaments contenant du triméthoprime) 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/hydrochlorothiazide chez les patients cirrhotiques, les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience clinique avec le losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Le losartan/hydrochlorothiazide ne doit donc pas être utilisé 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 de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction rénale préexistante).

Comme avec d'autres médicaments affectant 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 rein unique ;

ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Le losartan devra être utilisé avec prudence chez ces patients.

Transplantation rénale

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

Hyperaldostéronisme primaire

Généralement, les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent pas aux antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation des comprimés de losartan/hydrochlorothiazide n'est pas recommandée.

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

Sténose des valvules aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

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

Différences ethniques

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

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, chez les patientes qui envisagent une grossesse, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Il est établi que l'utilisation concomitante d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du système RAA par l'utilisation combinée d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskirène n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne devra être administrée que sous la surveillance d'un médecin spécialiste et devra s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle. Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients atteints d'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 contrôlés à intervalles réguliers chez ces patients. Une hyponatrémie de dilution peut survenir chez les patients œdémateux par temps chaud.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement par dérivés thiazidiques peut 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 sucré latent peut se manifester au cours d'un traitement par dérivés thiazidiques.

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation intermittente et légère de la calcémie. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. La prise de diurétiques thiazidiques doit être interrompue avant de réaliser des tests de 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.

Affections oculaires

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé :

Les sulfamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique pouvant conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent la survenue soudaine d'une perte d'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire; ils se produisent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'instauration du traitement. Non traité, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement primaire consiste à interrompre la prise du médicament le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide devra éventuellement être envisagé si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

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'œdème 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 Eurogenerics doit être arrêté 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.

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 cholestase intra-hépatique et étant donné que des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent 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 de type non-mélanome

Deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers ont observé un risque accru de cancer de la peau non-mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde

(CE)] avec l'augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide. Les effets photosensibilisants de l'hydrochlorothiazide pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide 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 réduire au minimum 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'hydrochlorothiazide peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Autres

Chez les patients recevant des diurétiques thiazidiques, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, que ces patients présentent ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Des poussées ou des activations d'un lupus érythémateux disséminé ont été signalées lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Excipient

Ce médicament contient du lactose. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 épargneurs de potassium (par exemple spironolactone, triamterène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium, ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple les médicaments contenant du triméthoprime) 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 réduit lorsque des antagonistes de l'angiotensine II sont administrés en concomitance avec des AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires) et des AINS non sélectifs. La co-administration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner une aggravation de la fonction rénale avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë et une augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale. Cette association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés de façon adaptée et il convient de contrôler la fonction rénale en début de traitement 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 de la fonction rénale en cas d'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Ces effets sont habituellement réversibles.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'IECA, 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 (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Autres substances entraînant une hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine : le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec ces médicaments qui abaissent la pression artérielle, qu'il s'agisse de leur effet principal attendu ou d'un effet indésirable.

Le jus de pamplemousse contient des composants qui inhibent les enzymes CYP450 et peuvent réduire la concentration du métabolite actif du losartan, ce qui peut réduire son effet thérapeutique. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée lors de la prise de comprimés de losartan/HCTZ.

Hydrochlorothiazide

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

Alcool, barbituriques, narcotiques ou antidépresseurs

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

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 doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induite par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Autres agents antihypertenseurs

Effet additif.

Colestyramine et résines de colestipol

La présence de résines échangeuses d'anions réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide. Des doses uniques de résines de colestyramine ou de colestipol lient l'hydrochlorothiazide et réduisent son absorption par le tractus gastro-intestinal jusqu'à respectivement 85 et 43 pour cent.

Corticostéroïdes, ACTH

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

Amines pressives (par exemple adrénaline)

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

Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine)

Risque de majoration de l'effet myorelaxant.

Lithium

Les diurétiques diminuent la clairance rénale du lithium, ce qui entraîne un risque élevé de toxicité du lithium ; l'administration concomitante est déconseillée.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (p. ex. probénécide, sulfinpyrazone, allopurinol)

Un ajustement posologique des médicaments uricosuriques peut s'avérer nécessaire, car l'hydrochlorothiazide peut accroître le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de

probenécide ou de sulfapyrazone peut s'avérer 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 thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et du taux de vidange gastrique.

Agents cytotoxiques (p. ex. cyclophosphamide, méthotrexate)

Les dérivés thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Salicylés

L'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont utilisés à forte dose.

Méthylidopa

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.

Ciclosporine

Un traitement concomitant par ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.

Glycosides digitaliques

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie induites par les dérivés thiazidiques peuvent favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Médicaments influencés par les troubles de la kaliémie

Une surveillance périodique de la kaliémie et de l'ECG est recommandée lorsque losartan/hydrochlorothiazide est administré avec des médicaments influencés par des troubles de la kaliémie (par exemple, glucosides digitaliques et antiarythmiques) et avec les médicaments suivants induisant des torsades de pointes (tachycardie ventriculaire) (y compris certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointes (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, amisulpiride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol).
- Autres (par exemple : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfénadine, vincamine IV).

Sels de calcium

En réduisant l'excrétion du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Si des suppléments de calcium doivent être prescrits, la calcémie sera contrôlée et la posologie de calcium devra être ajustée en conséquence.

Interactions avec les tests de laboratoire

Du fait de leur effet sur le métabolisme du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent influencer les résultats des 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.

Amphotéricine B (voie parentéral), corticoïdes, ACTH, laxatifs stimulants ou glycyrrhisine (présente 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 des ARA II est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité après une exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Malgré l'absence de données épidémiologiques contrôlées concernant le risque lié aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), il est possible que des risques similaires existent pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, chez les patientes qui envisagent une grossesse, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré.

Il a été établi que l'exposition à un traitement par ARAII au cours des deuxième et troisième trimestres entraîne une toxicité fœtale chez l'être humain (altération de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne) ainsi qu'une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à des ARAII au cours du deuxième trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé.

Surveiller étroitement les nouveau-nés dont la mère a pris des ARAII, afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide :

On ne dispose que d'une expérience limitée de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, surtout au cours du premier trimestre. Les études effectuées chez l'animal fournissent des données insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une toxémie gravidique, car il existe un risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter une hypertension essentielle chez la femme enceinte, sauf dans certaines situations rares excluant l'utilisation de tout autre traitement.

Allaitement

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

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Losartan Plus Eurogenerics au cours de l'allaitement, Losartan Plus Eurogenerics est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres

traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement s'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait maternel. Les dérivés thiazidiques à dose élevée et provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la sécrétion lactée. L'utilisation de Losartan Plus Eurogenerics est déconseillée pendant l'allaitement. Si Losartan Plus Eurogenerics est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être les plus faibles possible.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, il faut garder à l'esprit 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.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont répertoriés, si approprié, par classe de systèmes d'organes et par 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 potassique 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 potassique et/ou l'hydrochlorothiazide.

Dans des essais cliniques contrôlés portant sur l'hypertension essentielle, le seul événement indésirable rapporté comme lié au médicament était la sensation vertigineuse, les patients traités par losartan et hydrochlorothiazide présentant une incidence supérieure de 1 % ou plus par rapport au placebo.

Outre cet effet, d'autres effets indésirables ont été notifiés après la mise sur le marché du médicament, à savoir :

Affections hépatobiliaires

Rare : Hépatite

Investigations

Rare : Hyperkaliémie, élévation de l'ALAT

Les effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels pourraient être des effets indésirables observés avec l'association losartan/hydrochlorothiazide. Il s'agit des effets suivants :

Losartan :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le losartan dans les études cliniques et depuis la mise sur le marché :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Anémie, purpura d'Henoch-Schönlein, ecchymoses, hémolyse

Fréquence indéterminée : Thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Rare : Hypersensibilité : réactions anaphylactiques, angio-oedème avec gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un oedème du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ; certains de ces patients avaient des antécédents d'angio-oedème lié à l'administration d'autres médicaments, y compris les IEC

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Anorexie, goutte

Affections psychiatriques

Fréquent : Insomnie

Peu fréquent : Anxiété, trouble anxieux, trouble panique, confusion, dépression, rêves anormaux, trouble du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalées, sensation vertigineuse

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

Fréquence indéterminée : Dysgeusie

Affections oculaires

Peu fréquent : Vision floue, sensation de brûlure/picotements oculaires, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertige, acouphènes

Affections cardiaques

Peu fréquent : Hypotension, hypotension orthostatique, sternalgie, angine de poitrine, bloc AV du deuxième degré, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, palpitations, arythmies (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire)

Affections vasculaires

Peu fréquent : Vascularite

Fréquence indéterminée : Effets orthostatiques dose-dépendants

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Toux, infection des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, sinusite, affection sinusale

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

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Douleur abdominale, nausées, diarrhées, dyspepsie

Peu fréquent : Constipation, douleur dentaire, sécheresse buccale, flatulence, gastrite, vomissements

Rare : Angio-œdème intestinal

Fréquence indéterminée : Pancréatite

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : Anomalies de la fonction hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Alopécie, dermatite, sécheresse cutanée, érythème, bouffées congestives, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, transpiration

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquent : Crampes musculaires, douleurs dorsales, douleur aux jambes, myalgies

Peu fréquent : Douleur au bras, œdème articulaire, douleur au genou, douleur musculo-squelettique, douleur à l'épaule, raideur, arthralgies, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire

Fréquence indéterminée : Rhabdomyolyse

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Atteinte rénale, insuffisance rénale

Peu fréquent : Nycturie, pollakiurie, infection des voies urinaires

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent : Baisse de la libido, troubles de l'érection/impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Asthénie, fatigue, douleur thoracique

Peu fréquent : Œdème du visage, oedème, fièvre

Fréquence indéterminée : Syndrome pseudo-grippal, malaise

Investigations

Fréquent : Hyperkaliémie, légère réduction de l'hématocrite et de l'hémoglobine, hypoglycémie

Peu fréquent : Légère élévation de l'urémie et de la créatininémie

Très rare : Élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

Fréquence indéterminée : Hyponatrémie

Hydrochlorothiazide

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Fréquence 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, thrombocytopénie

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 : Céphalalgies

Affections oculaires

Peu fréquent : Vision floue transitoire, xanthopsie

Fréquence indéterminée : Epanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé

Affections vasculaires

Peu fréquent : Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Détresse respiratoire, y compris pneumopathie et œdème pulmonaire

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

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Sialoadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhées, constipation

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Ictère (cholestase intrahépatique), pancréatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Photosensibilité, urticaire, syndrome de Lyell
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, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : Fièvre, sensation vertigineuse

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau de type non-mélanome (CPNM) : D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide 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 - www.afmmps.be - Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.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 Plus Eurogenerics n'est disponible. Le traitement est un traitement symptomatique et de soutien. Le traitement par Losartan Plus Eurogenerics doit être interrompu et le patient doit être placé sous surveillance étroite. Les mesures proposées incluent l'induction de vomissements si l'ingestion est récente, ainsi que la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique, du coma hépatique et de l'hypotension par la mise en place de procédures établies.

Losartan

On ne dispose que de données limitées concernant le surdosage chez l'homme. Les symptômes les plus probables d'un surdosage seraient une hypotension et une tachycardie ; une bradycardie peut survenir par stimulation parasympathique (vagale). En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être administré.

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

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes les plus fréquemment observés sont ceux provoqués par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation liée à une diurèse excessive. En cas d'administration concomitante d'un glucoside digitalique, l'hypokaliémie peut renforcer 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 de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC : C09DA01.

Losartan/hydrochlorothiazide

Il a été démontré que les composants de Losartan Plus Eurogenerics ont des effets hypotenseurs additifs, induisant une diminution de la pression artérielle plus importante que chaque composant seul. Cet effet serait le résultat d'actions complémentaires des deux substances. De façon plus précise, l'hydrochlorothiazide entraîne, par son effet diurétique, une augmentation de l'activité rénine plasmatique et de la sécrétion d'aldostérone, une baisse du potassium sérique et enfin, une élévation des taux d'angiotensine II. L'administration de losartan bloque toutes les actions physiologiques importantes de l'angiotensine II et pourrait, par une inhibition de l'aldostérone, atténuer la perte de potassium associée au diurétique.

Le losartan s'est avéré exercer 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 une période de 24 heures. Dans les études cliniques portant sur une durée d'au moins un an, l'effet antihypertenseur s'est 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 essais cliniques, après 12 semaines de traitement par losartan potassique 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg, la pression diastolique minimale en station assise a été réduite en moyenne de 13,2 mmHg. Le losartan/hydrochlorothiazide est efficace pour faire baisser la pression artérielle chez les hommes et les femmes, chez les patients ayant une couleur de peau noire ou tout autre couleur de peau et chez les patients jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés (65 ans et plus), et est efficace dans tous les degrés d'hypertension.

Losartan

Le losartan est un antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II (type AT₁). L'angiotensine II, un vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine et un facteur important de la physiopathologie de l'hypertension. L'angiotensine II se lie au récepteur AT₁ présent dans de nombreux tissus (p. ex. le muscle vasculaire lisse, la glande surrénale, les reins et le cœur) et exerce plusieurs effets biologiques importants, notamment une vasoconstriction et la libération d'aldostérone. L'angiotensine II stimule également la prolifération des cellules des muscles 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 sa source ou voie 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), enzyme responsable de la dégradation de la bradykinine.

Il n'y a donc pas d'augmentation des effets indésirables induits par la bradykinine.

Pendant l'administration de losartan, l'annulation du rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP). Cette augmentation de l'ARP entraîne une élévation de l'angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertensive et la diminution 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 initiales dans les trois jours.

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

Dans une étude destinée à évaluer spécifiquement l'incidence de la toux chez les patients traités par losartan et chez ceux traités par IEC, celle-ci était comparable chez les patients traités par losartan ou hydrochlorothiazide et était significativement inférieure à celle des patients traités par IEC. En outre, dans une analyse globale de 16 essais cliniques menés en double insu et incluant 4 131 patients, l'incidence de toux rapportée spontanément par les patients traités par losartan était similaire (3,1 %) à celle rapportée par les patients traités par placebo (2,6 %) ou par hydrochlorothiazide (4,1%), tandis qu'avec les IEC, cette incidence 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 automatiques 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, ainsi que 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.

Études 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, contre 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 équivalait à 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'effets cliniquement significatifs sur la fréquence cardiaque.

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

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 à l'électrocardiogramme.

Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan ou 50 mg d'aténolol une fois par jour. Si l'objectif de pression artérielle (< 140/90 mmHg) n'était pas atteint, de 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'exclusion des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des bêtabloquants, étaient ajoutés si nécessaire pour atteindre la pression artérielle cible.

La durée moyenne de suivi était de 4,8 ans.

Le principal critère d'évaluation réunissait la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, telles que mesurées par une réduction de l'incidence combinée des décès d'origine cardiovasculaire, des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde. La pression sanguine a été significativement abaissée à des niveaux similaires dans les deux groupes. Le traitement par le losartan a induit une réduction du risque de 13,0 % ($p = 0,021$, intervalle de confiance à 95 % : 0,77-0,98), par rapport à l'aténolol, pour le critère composite principal. Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence des AVC. Le losartan a réduit le risque d'AVC de 25 % par rapport à l'aténolol ($p = 0,001$, intervalle de confiance à 95 % 0,63-0,89). L'incidence des décès cardiovasculaires et des infarctus du myocarde n'a pas été significativement différente entre les groupes de traitement.

Double blocage du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)

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

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou souffrant de diabète de type 2, avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, mais un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à la monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques semblables, ces résultats sont également pertinents pour d'autres IEC et pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène au traitement standard par un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été numériquement plus fréquents dans le groupe traité par aliskirène que dans celui sous placebo ; par ailleurs, les événements indésirables et événements indésirables graves pertinents ici (hyperkaliémie, hypotension et altération de la fonction rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par aliskirène que dans celui sous placebo.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas entièrement 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 et augmente l'activité rénine plasmatique ainsi que la sécrétion d'aldostérone,

avec pour conséquence une élévation des pertes urinaires de potassium et de bicarbonate, ainsi qu'une baisse du potassium sérique. La relation entre la rénine et l'aldostérone est médiée par l'angiotensine II ; par conséquent, la co-administration d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II tend à corriger 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. L'effet antihypertenseur persiste pendant une durée allant jusqu'à 24 heures.

Cancer de la peau de type non-mélanome :

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de carcinome basocellulaire (CB) et de 8 629 cas de carcinome épidermoïde (CE) appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'hydrochlorothiazide (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 à 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire en termes de 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'hydrochlorothiazide : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population sur la base 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 à 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 son administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage en formant un métabolite actif, l'acide carboxylique, et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33 %. Les concentrations maximales moyennes de losartan et de son métabolite actif sont respectivement atteintes dans un délai de 1 heure et de 3 à 4 heures. La courbe des concentrations plasmatiques du losartan n'est pas modifiée de façon cliniquement significative lorsque le médicament est administré avec la prise d'un repas standard.

Distribution

Losartan

Le losartan et son métabolite actif sont liés à ≥ 99 % 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 pas la barrière hémato-encéphalique, et il est excrété 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 l'administration orale ou intraveineuse de losartan potassique marqué au carbone 14, la radioactivité plasmatique circulante est principalement imputable au losartan et à son métabolite actif. Une conversion minimale du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ 1 % des individus 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 N2 tétrazoleglucuronide.

Élimination :

Losartan

Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont d'environ 600 ml/min et 50 ml/min, respectivement. Les clairances rénales du losartan et de son métabolite actif sont d'environ 74 ml/min et 26 ml/min, respectivement. Après administration orale du losartan, environ 4 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, et environ 6 % de la dose est excrétée dans l'urine sous la forme du 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 quotidienne unique de 100 mg, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de façon significative dans le plasma.

Le losartan et ses métabolites sont éliminés par voies biliaire et urinaire. Chez l'homme, après 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 entre 5,6 heures et 14,8 heures. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures.

Caractéristiques chez les patients

Losartan-Hydrochlorothiazide

Les concentrations plasmatiques de 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 les patients hypertendus jeunes.

Losartan

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

Des études pharmacocinétiques ont montré que l'ASC du losartan chez les sujets sains de sexe masculin n'est pas différente selon qu'ils soient japonais ou non. Cependant, l'ASC du métabolite acide carboxylique (E-3174) semble être différente entre les deux groupes, avec une exposition 1,5 fois environ plus élevée chez les sujets japonais comparés aux non-japonais. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

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 maximale de six mois chez le rat et le chien après administration orale ; les changements observés avec l'association étaient principalement dus au losartan. L'administration de l'association losartan/hydrochlorothiazide induit une diminution des paramètres liés aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une élévation de l'azote uréique sérique, une diminution du poids du cœur (sans corrélat histologique) et des altérations gastro-intestinales (lésions muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies).

Aucun signe de tératogénicité n'a été constaté chez les rats ou les lapins traités 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 dans les études portant sur l'administration de losartan en monothérapie, des effets indésirables fœtaux et néonataux, y compris une toxicité rénale et des décès fœtaux, sont survenus lorsque des rates gravides étaient traitées par l'association losartan/hydrochlorothiazide en fin de gestation et/ou au cours de l'allaitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline (E460a)
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage (50/12,5 mg) :

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Oxyde de fer jaune (E172)

Pelliculage (100/12,5 mg) :

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)

Pelliculage (100/25 mg) :

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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/PE/PVdC//Alu.

Les comprimés de 50 mg/12,5 mg sont conditionnés dans des emballages de plaquettes ou de plaquettes unidoses contenant 10, 10x1, 14, 14x1, 28,28x1, 30, 30x1, 56, 56x1, 90, 90x1, 98, 98x1, 100 ou 100x1 comprimés pelliculés.

Les comprimés de 100/12,5 mg sont conditionnés dans des emballages de plaquettes ou de plaquettes unidoses contenant 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 56x1, 90, 90x1, 98, 98x1, 100 ou 100x1 comprimés pelliculés.

Les comprimés de 100/25 mg sont conditionnés dans des emballages de plaquettes ou de plaquettes unidoses contenant 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 56x1, 90, 90x1, 98, 98x1, 100 ou 100x1 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 MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Losartan Plus Eurogenerics 50 mg/12,5 mg comprimés pelliculés : BE661197
Losartan Plus Eurogenerics 100 mg/12,5 mg comprimés pelliculés : BE661198
Losartan Plus Forte Eurogenerics 100 mg/25 mg comprimés pelliculés : BE661198

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

Date de première autorisation : 02/03/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : xx/2025
Date de mise à jour du texte: 03/2025