ANSM - Mis à jour le : 07/04/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 135 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimés de couleur jaune, ovales et biconvexes, portant les inscriptions « 5 » et « 0 » sur une face avec une barre de cassure sur les deux faces.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle 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 par 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/ HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 50 mg/12,5 mg (50 mg de losartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour. En cas de réponse insuffisante à LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 50 mg/12,5 mg, la posologie peut être

augmentée à un comprimé de LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 100 mg/25 mg (100 mg de losartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour. La dose maximale est d'un comprimé de LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 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.

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). L'utilisation des comprimés de losartan/hydrochlorothiazide n'est pas recommandée chez les patients hémodialysés. Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide 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 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 personnes âgées

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

Population pédiatrique (en dessous de 18 ans)

Il n'y a pas d'expérience chez les enfants et adolescents. Par conséquent, le losartan/ hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration

LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA peut être administré avec d'autres antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). Les comprimés de LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA doivent être avalés avec un verre d'eau.

LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au losartan, 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.

- Deuxième et troisième 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 TEVA à des médicaments contenant de l'aliskiren 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

Angiœdème

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

Angiœdème intestinal

Des angiœdèmes 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 angiœdème intestinal est diagnostiqué, losartan/hydrochlorothiazide doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Hypotension et hypovolémie

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 TEVA (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. 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.

L'utilisation de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple, les médicaments contenant du triméthoprime) en association avec le losartan/hydrochlorothiazide n'est pas recommandée (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 TEVA 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 du losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, LOSARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est 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 de l'activité 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 rein unique; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Le losartan doit 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

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne sont généralement pas répondeurs aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L’utilisation des comprimés de losartan potassique/hydrochlorothiazide n’est pas donc pas recommandée.

Cardiopathie ischémique 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, avec ou sans insuffisance rénale.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie ischémique 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 (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. À moins que le traitement par ARA II 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 ARA II 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 est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë).

En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés 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. 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.

Affections oculaires

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé : les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique 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 comprennent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures à quelques semaines suivant le début du traitement. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement principal consiste à interrompre la prise de médicament le plus rapidement possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides pourraient être envisagés 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 sulfonamides 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/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 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.

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 des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique pouvant provoquer un coma hépatique. LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 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 a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes 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 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'hydrochlorothiazide peut également

devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Autre

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 aigu disséminé a été rapportée avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Excipient

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, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques, 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 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 et les 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 augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante.

L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. 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 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'aliskiren 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 entraînant une hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine : le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'utilisation concomitante avec ces médicaments qui baissent la pression artérielle, que ce soit leur effet principal attendu ou un effet secondaire.

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

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 %.

Corticoïdes, 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 (probénécide, sulfinpyrazone 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 (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 (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.

Méthyldopa

Une anémie hémolytique a été rapportée dans des cas isolés après administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.

Ciclosporine

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

Digitaliques

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

Médicaments dont les effets sont affectés par les 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 les troubles de la kaliémie (par exemple, les digitaliques et les antiarythmiques) et avec les médicaments suivants pouvant provoquer des torsades de pointe (tachycardie ventriculaire) (y compris certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointe (tachycardie ventriculaire) :

- antiarythmiques de classe la (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),

- certains neuroleptiques (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 urinaire du calcium. Si des suppléments calciques doivent être prescrits, la calcémie sera contrôlée et la posologie du calcium devra être ajustée en conséquence.

Interaction avec les tests de laboratoire

Du fait de l'effet sur le métabolisme du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent influer 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 contraste iodés à hautes doses. Le patient devra être réhydraté avant leur administration.

Amphotéricine B (voie parentérale), corticoïdes, ACTH, laxatifs stimulants ou glycyrrhizine (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 (ARA II)

L'utilisation d'ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de tirer des conclusions. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant le risque associé à l'utilisation des ARA II, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. À moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien 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 sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, 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 à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés pour détecter toute hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2ème et 3ème trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire 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 l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de l'association losartan potassique/hydrochlorothiazide au cours de l'allaitement, LOSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement en cas d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain en petite quantité. Les thiazides à fortes doses peuvent provoquer une diurèse intense et empêcher la sécrétion lactée. L'utilisation de losartan potassique/hydrochlorothiazide pendant l'allaitement est déconseillée. Si l'association losartan potassique/hydrochlorothiazide est utilisée 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

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 être avertis que les traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des étourdissements ou un endormissement, 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'organe et fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent : ? 1/10

Fréquent : ? 1/100, 1/10

Peu fréquent : ? 1/1 000, 1/100

Rare : ? 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 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 à celle observée sous 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 :

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections hépatobiliaires	hépatite	rare
Investigations	hyperkaliémie, augmentation des ALAT	rare

Les effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels pourraient être des effets indésirables observés avec l'association losartan potassique/hydrochlorothiazide. Ce sont les suivants :

Losartan

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

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie, purpura de Henoch-Schönlein, ecchymoses, hémolyse	peu fréquent
	thrombopénie	fréquence indéterminée
Affections cardiaques	hypotension, hypotension orthostatique, sternalgie, angine de poitrine, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, événement cérébrovasculaire, infarctus du myocarde, palpitations, arythmie (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire)	peu fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertiges, acouphènes	peu fréquent	
Affections oculaires	vision trouble, sensation de brûlure/picotement dans les yeux, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle	peu fréquent	
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale, nausées, diarrhée, dyspepsie	fréquent	
	constipation, douleur dentaire, bouche sèche, flatulence, gastrite, vomissements, constipation opiniâtre	peu fréquent	
		angiœdème intestinal	rare
	pancréatite	fréquence indéterminée	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie, fatigue, douleur thoracique	fréquent	
	œdème du visage, œdème, fièvre	peu fréquent	
	symptômes de type grippe, malaise	fréquence indéterminée	
Affections hépatobiliaires	anomalies de la fonction hépatique	fréquence indéterminée	
Affections du système immunitaire	hypersensibilité : réactions anaphylactiques, angiœdème avec gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un œdème du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ; certains de ces patients avaient des antécédents d'angiœdème lié à l'administration d'autres médicaments, y compris les IEC	rare	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie, goutte	peu fréquent	

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections musculo-squelettiques et systémiques	crampe musculaire, dorsalgie, douleur dans la jambe, myalgie	fréquent
	douleur du bras, gonflement des articulations, douleur du genou, douleur musculo-squelettique, douleur de l'épaule, raideur, arthralgie, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire	peu fréquent
	rhabdomyolyse	fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	céphalées, sensations vertigineuses	fréquent
	nervosité, paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, migraine, syncope	peu fréquent
	dysgueusie	fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	insomnie	fréquent
	anxiété, troubles anxieux, trouble panique, confusion, dépression, rêves anormaux, trouble du sommeil, somnolence, atteinte de la mémoire	peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	atteinte de la fonction rénale, insuffisance rénale	fréquent
	nycturie, pollakiurie, infection des voies urinaires	peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	diminution de la libido, dysérection/impuissance	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux, infection des voies aériennes supérieures, congestion nasale, sinusite, trouble des sinus	fréquent
	gêne pharyngée, pharyngite, laryngite, dyspnée, bronchite, épistaxis, rhinite, congestion respiratoire	peu fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	alopécie, dermatite, sécheresse cutanée, érythème, bouffée congestive, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, sécrétion de sueur	peu fréquent
Affections vasculaires	vasculite	peu fréquent
	effets orthostatiques liés à la dose	fréquence indéterminée
Investigations	hyperkaliémie, légère baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, hypoglycémie	fréquent
	légère élévation de l'urémie et de la créatinine sérique	peu fréquent
	élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine	très rare
	hyponatrémie	fréquence indéterminée

Hydrochlorothiazide

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie	peu fréquent
Affections du système immunitaire	réaction anaphylactique	rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyponatrémie	peu fréquent
Affections psychiatriques	insomnie	peu fréquent
Affections du système nerveux	céphalalgie	fréquent
Affections oculaires	vision trouble transitoire, xanthopsie	peu fréquent
	épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé	fréquence indéterminée
Affections vasculaires	angéite nécrosante (vasculite, vasculite cutanée)	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	troubles respiratoires incluant pneumopathie inflammatoire et œdème pulmonaire	peu fréquent

syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)	très rare	
Affections gastro-intestinales	sialadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation	peu fréquent
Affections hépatobiliaires	jaunisse (cholestase intrahépatique), pancréatite	peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	photosensibilité, urticaire, nécrolyse épidermique toxique	peu fréquent
	lupus cutané érythémateux	fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	crampes musculaires	peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)	fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	glycosurie, néphrite interstitielle, dysfonction rénale, insuffisance rénale	peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, sensations vertigineuses	peu fréquent

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage par losartan potassique/hydrochlorothiazide n'est disponible. Le traitement est symptomatique et de soutien. Le traitement par losartan potassique/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 de soutien 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 (ARA II) et diurétiques, code ATC : C09DA01.

Losartan-hydrochlorothiazide

Il a été démontré que les composants de l'association losartan potassique/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. Le losartan inhibe tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II et, par l'inhibition de l'aldostérone, pourrait avoir tendance à atténuer la perte de potassium associée au diurétique.

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 l'association losartan potassique/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 l'association losartan potassique/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.

L'association losartan potassique/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 âgés (65 ans et plus), et est efficace à tous les niveaux d'hypertension.

Losartan

Le losartan est un antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II (type AT_1). 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 AT_1 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 AT_1. *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, quelles que soient 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 rétroaction 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 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 AT_1 que pour les récepteurs AT_2. 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. De plus, dans une analyse globale de 16 essais cliniques en double aveugle chez 4 131 patients, l'incidence de la toux rapportée spontanément était comparable chez les patients traités par le 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 IEC 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 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.

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 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.

Étude LIFE

L'étude *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE), une étude contrôlée contre comparateur actif, randomisée en triple aveugle, a été réalisée chez 9 193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans, présentant une hypertrophie ventriculaire gauche confirmée par ECG. Les patients ont été randomisés pour recevoir du losartan 50 mg ou de l'aténolol 50 mg, chacun en une prise par jour. Si l'objectif de PA (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. Si nécessaire, d'autres antihypertenseurs, à l'exception des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêta-bloquants, étaient ajoutés au traitement pour atteindre l'objectif de pression artérielle.

La durée moyenne de suivi a été de 4,8 ans.

Le critère principal d'évaluation était un critère combiné comprenant la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, mesuré par la réduction de l'incidence combinée de décès cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde. La réponse hypertensive a été significative et comparable dans les deux 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 le critère combiné principal. Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux. 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). Il n'a pas été observé de différences intergroupes significatives en termes de décès cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde.

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

L’utilisation de l’association d’un inhibiteur de l’enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*).

L’étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d’un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L’étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, 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, alors qu’il a été observé une augmentation du risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale aiguë et/ou d’hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés 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'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique ou de troubles cardiovasculaires ou les deux. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo. De même, les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren 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 et d'un diurétique thiazidique tend à inverser la perte de potassium associée à ces diurétiques.

Après administration orale, la diurèse commence au bout de 2 heures, les pics sont obtenus environ 4 heures après et durent environ 6 à 12 heures, 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'hydrochlorothiazide 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'hydrochlorothiazide (dose cumulative ? 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'hydrochlorothiazide : 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 pas la barrière hémato-encéphalique ; 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 une administration orale et intraveineuse de losartan potassique marqué au ^{14}C, 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 % environ sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire pour des doses orales de losartan 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 ^{14}C, 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 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, 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'était pas différente 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 environ 1,5 fois 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 précliniques n'ont mis en évidence aucun risque pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, génotoxicité et de potentiel cancérigène. 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 étaient principalement dus au losartan. L'administration de l'association losartan/hydrochlorothiazide entraîne 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, ulcère, érosion, hémorragie). Il n'y a pas de preuve de la 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 gravides 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

Noyau

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460a), amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage

Poly(alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 14, 20, 28, 30, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280 (10x28) comprimés sous plaquettes (PVC/PVdC/PE/Al blanc opaque ou PVC/PVdC/Al blanc opaque ou PVC/Aclar/Al).

Plaquettes calendaires contenant 28 comprimés.

28, 100 et 250 comprimés en flacon (PEHD) avec :

- bouchon à vis (PP) muni d'une bague d'inviolabilité incluant un dessicant, adapté à l'usage des séniors
- ou un bouchon à vis (PP) muni d'une bague d'inviolabilité incluant un dessicant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GÉNÉRAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 382 546 8 6 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 1 comprimé(s).
- 34009 382 547 4 7 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 14 comprimé(s).

- 34009 382 548 0 8 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 20 comprimé(s).
- 34009 382 549 7 6 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 28 comprimé(s).
- 34009 382 550 5 8 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 30 comprimé(s).
- 34009 382 551 1 9 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 56 comprimé(s).
- 34009 382 552 8 7 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 60 comprimé(s).
- 34009 382 553 4 8 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 84 comprimé(s).
- 34009 382 554 0 9 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 90 comprimé(s).
- 34009 382 555 7 7 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 98 comprimé(s).
- 34009 382 556 3 8 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 100 comprimé(s).
- 34009 382 558 6 7 : plaquettes calendaires (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 28 comprimé(s).
- 34009 382 559 2 8 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 1 comprimé(s).
- 34009 382 560 0 0 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 14 comprimé(s).
- 34009 382 561 7 8 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 20 comprimé(s).
- 34009 382 562 3 9 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 28 comprimé(s).
- 34009 382 564 6 8 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 30 comprimé(s).
- 34009 382 565 2 9 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 56 comprimé(s).
- 34009 382 566 9 7 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 60 comprimé(s).
- 34009 382 567 5 8 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 84 comprimé(s).
- 34009 382 568 1 9 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 90 comprimé(s).

- 34009 382 569 8 7 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 98 comprimé(s).

- 34009 382 570 6 9 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 100 comprimé(s).

- 34009 382 571 2 0 : plaquettes calendaires (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 28 comprimé(s).

- 34009 571 693 8 1 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 50 comprimé(s).

- 34009 571 694 4 2 : plaquettes (PVC PVDC polyéthylène aluminium) de 280 comprimé(s).

- 34009 571 695 0 3 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 50 comprimé(s).

- 34009 571 696 7 1 : plaquettes (PVC (ACLAR RX) polytrifluorochloroéthylène aluminium) de 280 comprimé(s).

- 34009 303 381 7 9 : plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) de 30 comprimés.

- 34009 303 381 8 6 : plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) de 90 comprimés.

- 34009 300 152 3 0 : 100 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon à vis (PP) muni d'une bague d'inviolabilité.

- 34009 550 047 9 0 : 250 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon à vis (PP) muni d'une bague d'inviolabilité.

- 34009 300 350 0 9 : 100 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon à vis (PP) muni d'une bague d'inviolabilité, adapté à l’usage des séniors.

- 34009 550 124 1 2 : 250 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon à vis (PP) muni d'une bague d'inviolabilité, adapté à l’usage des séniors.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I